FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1963 - N° 63

ACTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE (H G H) SUR LE NANISME HYPOPHYSAIRE

(Etude basée sur les 30 observations publiées dans la littérature et 3 observations personnelles)

Travail de la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital Edouard-Herriot (Professeur Bernheim)
et du Laboratoire de Recherches Endocrinologiques de l'I.N.H., Lyon

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 avril 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

BACHELOT Colette née **MORELON**
Née le 10 décembre 1937, à Panissières (Loire)

Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1963

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1963

ACTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE (H G H) SUR LE NANISME HYPOPHYSAIRE

(Etude basée sur les 30 observations publiées dans la littérature et 3 observations personnelles)

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 avril 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

BACHELOT Colette née MORELON
Née le 10 décembre 1937, à Panissières (Loire)

Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON
1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM.	
HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
P.-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricale
CHATONNET	Physiologie
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
X...	Histologie et embryologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
CIER J.F.	Physiologie

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM.		MM.	
ROMAN	Parasitologie	PERROT L.	Chimie org. toxicologie
CIER A.	Pharm. chim., Pharmacol.		

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Médecine

MM.		MM.	
		GARIN J.-P.	Parasitologie
FEROLDI J.	Anatomie Pathologique	MORET R.	Physique
CREYSSEL R.	Chimie biologique et méd.	BOUCHET A.	Anatomie
DUROUX E.	Anatomie	TOMMASI M.	Anatomie pathologique
BRETTE R.	Thérapeutique	RIFFAT G.	Hygiène
DUMONT L.	Histologie	JOUVET M.	Pathologie expérimentale
THIVOLET J.	Hygiène	FAVRE-GILLY	Hématologie

Pharmacie

MM.		MM.	
ODDOUX L.	Botanique et cryptogamie	GRAS J.	Chimie biologique
MALLEIN R.	Chimie analytique	PEYRIN J.-O.	Physique

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
PONT M.	Médecine générale	COLIN M.	Médecine légale
VIGNON G.	Médecine générale	TOLOT F.	Médecine du travail
REVOL L.	Médecine générale	GUYOTAT J.	Neuro-psychiatrie
PLAUCHU M.	Médecine générale	SCHOTT B.	Neuro-psychiatrie
TRAEGER J.	Médecine générale	DUMONT M.	Obstétrique
MARION P.	Chirurgie générale	BONAMOUR G.	Ophtalmologie
MICHAUD P.	Chirurgie générale	DURAND L.	Urologie
JAUBERT de BEAUJEU M.	Chirurgie générale	GARDE A.	Médecine générale
SAUTOT J.	Chirurgie générale	PERRIN A.	Médecine générale
GUILLEMIN G.	Chirurgie générale	LARBRE F.	Médecine générale
BURTHIAULT	Obstétrique	MORNEX R.	Médecine générale
GIGNOUX M.	Oto-Rhino-Laryngologie	NORMAND J.	Médecine générale
FRANÇOIS R.	Pédiatrie	MARET G.	Chirurgie générale
DEVIC M.	Médecine générale	DESCOTES J.	Chirurgie générale
DESPIERRES	Médecine générale	CHASSARD	Electro-radiologie
de MOURGUES	Chirurgie générale	ALLEGRE G.	Neuro-chirurgie
FRANCILLON	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophtalmologie
SAUBIER E.	Chirurgie générale	FAYSSE R.	Orthopédie
COLOMB D.	Dermatologie	GAILLARD J.	Oto-Rhino-Laryngologie
		KALB J.-C.	Pneumo-phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, Président - JEUNE, FRANÇOIS, MORNEX

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Je leur dédie ce modeste témoignage de ma très profonde reconnaissance envers leur amour, leur soutien constant et l'intelligence des conseils qu'ils nous ont toujours donnés.

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Au cours d'un semestre de suppléance d'externe, notre premier semestre d'hôpital, nous avons été encouragée par sa bonté et sa présence envers ses malades et ses élèves, et il nous a donné le goût de la médecine et plus particulièrement de la pédiatrie. Nous avons beaucoup bénéficié de la parfaite organisation de son service, de son enseignement et de celui des collaborateurs remarquables dont il a su s'entourer. Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur JEUNE

Médecin des Hôpitaux

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir bien voulu faire partie de notre jury ; six mois de stage dans son service nous avait permis d'apprécier la haute qualité de son enseignement, et nous sommes heureuse qu'il ait bien voulu consacrer ainsi une amitié familiale très profonde. Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre respect.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS

C'est avec lui que nous avons travaillé notre thèse. Nous avions toujours hautement apprécié son intelligence, sa largeur de vues et son esprit de recherche, et nous sommes heureuse qu'après nous avoir tant appris sur les plans humain et médical au cours de l'externat, il ait accepté de nous faire participer un peu à sa recherche par ce travail intéressant. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX

Médecin des Hôpitaux

Il a accepté spontanément d'être notre juge. Nous lui en sommes très reconnaissante et le prions de croire à notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BERTRAND

C'est à lui que nous devons toute la partie de « Laboratoire », dans notre thèse. Nous avons pu ainsi bénéficier de ses vastes connaissances. Qu'il trouve ici nos remerciements.

A Monsieur le Docteur FREDERICH

Nous avons beaucoup apprécié la qualité de son accueil, et les conseils justes et amicaux qu'il nous a toujours prodigués avec bienveillance. Nous lui devons entre autres les études sur les « bilans ». Qu'il nous soit permis de lui exprimer toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur OLLAGNIER

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Monsieur le Professeur Agrégé MARTIN

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Monsieur le Professeur Agrégé PLAUCHU

Monsieur le Professeur CROIZAT

et Monsieur le Professeur Agrégé REVOL

A deux internes qui nous ont beaucoup apporté:

Docteur A. APPEAU et Docteur M. BRUNAT

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

A TOUS NOS AMIS

ACTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE (HGH) SUR LE NANISME HYPOPHYSAIRE

INTRODUCTION

Depuis la découverte par EVANS et LONG en 1921 d'un extrait alcalin de l'hypophyse qui provoquait le gigantisme chez le rat, extrait bientôt obtenu à l'état pur, et dont une longue expérimentation animale a permis de préciser les propriétés, et la notion de spécificité d'espèce; quantité de travaux ont été consacrés à l'étude de l'*Hormone de Croissance Humaine,* utilisée pour la permière fois par RABEN en janvier 1957 chez un nain hypophysaire de 17 ans.

Nous avons retrouvé actuellement 30 cas de *nanisme hypophysaire* traités par l'hormone somatotrope humaine, et nous nous proposons de présenter ici, une étude basée sur trois observations de *nanisme hypophysaire,* traités par l'*Hormone Somatotrophe Humaine* et suivis à la Clinique Médicale Infantile pendant ces deux dernières années; les résultats présentés étant confrontés avec ceux des observations citées précédemment.

Nous diviserons notre travail en trois parties:

— Un rappel *physiologique* sur l'*Hormone Somatotrope*, sa composition physico-chimique, la notion capitale de spécificité d'espèce, ses modes d'extraction et de dosage; et enfin ses effets métaboliques chez l'homme.

— Un rappel *clinique* sur le *nanisme hypophysaire* et sur les bilans hormonaux nécessaires pour affirmer le diagnostic.

— Enfin, notre étude proprement dite qui permet une discussion de l'action de l'*Hormone Somatotrope Humaine:*

- sur la *croissance staturale* et l'âge *osseux;*
- sur le *métabolisme protidique;*
- sur le *métabolisme phospho-calcique;*
- sur la sécrétion *surrénale en hydrocortisone;*

des bilans précis ayant été pratiqués dans le service pour étudier ces différentes actions: études personnelles dont les résultats sont confrontés avec ceux des différents auteurs cités précédemment; ce qui permet une conclusion sans doute partielle, incomplète et bientôt dépassée, mais qui résume le stade actuel de nos connaissances sur ce sujet intéressant.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR L'HORMONE SOMATOTROPE

La STH ou *Hormone de Croissance*, est une substance à nature neuro-hormonale sécrétée par les cellules à granulations éosinophiles de l'adéno-hypophyse.

La mise au point de cette hormone a nécessité de nombreux travaux biologiques, chimiques et cliniques, basés sur une expérimentation animale et une observation clinique très poussées. Les principales étapes de ces travaux sont les suivantes:

— Etape clinique, par l'individualisation d'atteintes hypophysaires s'accompagnant de modifications de la croissance staturale. C'est P. Marie qui, en 1886, individualise l'acromégalie et Brissaud le gigantisme en 1895; puis plus tardivement est mis en évidence le Nanisme Hypophysaire.

— Puis expérimentalement, Smith apporte la démonstration d'un arrêt de croissance par hypophysectomie.

— En 1921, Evans et Long provoquent inversement un gigantisme chez le rat par injection d'un extrait alcalin de l'hypophyse... découverte qui entraîne toute une série d'expériences avec des extraits de plus en plus purifiés permettant une action spécifique sur la croissance sans action thyréotrope, gonadotrope ou adréno-corticotrope. C'est Li et Evans qui, en 1945, isolent les premiers à l'état pur une hormone de croissance à partir de l'hypophyse de bœuf; puis en 1948 ce sont les travaux de Wilhelmi, Fishman et Russel et enfin Li en 1955 et Raben et Westmeyer en 1959, travaux qui permettent d'isoler l'hormone purifiée à partir des hypophyses d'un grand nombre d'espèces animales et d'étudier leurs propriétés métaboliques.

— Mais la dernière étape fut une étape clinique décevante: puisqu'on dut constater que les extraits obtenus à partir d'hypophyses animales n'étaient pas actifs chez l'homme; c'est ce qui nous amène à parler de la notion de spécificité d'espèce de la STH et de la mise au point d'une *STH humaine active dans le Nanisme Hypophysaire.*

Spécificité d'espèce

1) La notion de spécificité *physiologique* est démontrée par Shorr en 1955, Knobil et Greep en 1959, Wilhelmi et Russel en 1958. Ces auteurs démontrent successivement:

- que les STH porcine et bovine sont inactives chez l'homme et chez le singe rhesus jeune ou adulte, hypophysectomisé ou partiellement pancréatectomisé;

- mais qu'elles sont actives chez le rat, de même que les STH humaines et simiesques:

- enfin que la STH de poisson est inefficace chez le rat, mais active chez le poisson, sensible quant à lui à toutes les STH humaines, simiesques, bovines et porcines.

Donc: chaque espèce est sensible à sa propre hormone somatotrope et pour les primates; s'ils ne sont influencés que par leur propre STH, celle-ci est aussi active sur les espèces inférieures.

2) C'est alors que Li et Papkoff, en 1956, trouvent des bases *chimiques* et *physiques* aux différences de spécificité des hormones.

Propriétés	Bœuf	Mouton	Porc	Baleine	Singe	Homme
Poids moléculaire..	45.000	48.000	41.000	40.000	25.000	27.000
Pt. iso-électrique pH	6,8	6,8	6,3	6,2	5,5	4,9
Ponts S.S.	4	5	3	3	4	2
N. terminal	Phe.Thr.Ala Ala.Phe.Ala	Phe. Ala.	Phe.	Phe.	Phe.	Phe.Ser.Ths
C. terminal	Leu.Ala.Phe	Ala.Leu.Phe	Leu.Ala.Phe Phe.	Leu.Ala.Phe	Ala.Gly.Phe	Leu.Phe

3) Enfin la notion de spécificité *immunologique* est précisée par les travaux de T. Hayashida et C.H. Li (1958-1960) ; ces auteurs, pratiquant des études immunologiques avec les hormones somatotropes bovine et humaine, démontrent que ces hormones protidiques suscitent l'apparition d'anticorps spécifiques de l'espèce. Les tests de diffusion en milieu d'agar montrent l'homogénéité de la réaction antigène-anticorps entre l'antisérum de lapin et la GH humaine; une réaction identique est obtenue avec la STH de singe, témoignant d'une « réaction d'identité » entre les hormones des primates.

Une préparation de gamma-globulines purifiées a été obtenue à partir de l'antisérum de lapin, gamma-globuline dans laquelle sont concentrés les anticorps à la STH humaine. Avec cette technique, les auteurs ont vérifié l'existence de précipitines vis-à-vis des STH simiesques et humaines: mais les rapports quantitatifs anticorps-antigènes sont différents pour chacune des deux protéines, ce qui vérifie la différence des propriétés physico-chimiques des deux hormones.

On a de même démontré l'identité immunologique qui existe entre la STH humaine et une substance contenue dans les extraits bruts de la glande hypophysaire.

D'autre études immunologiques ont été faites par C.H. Read et G.T. Bryan avec les techniques d'hémagglutination des hématies tannées. L'anticorps est un antisérum de lapin préparé avec la STH humaine de Raben comme antigène. L'antigène étudié est représenté par des hématies de mouton traitées par l'acide tannique et exposées à une solution de STH humaine. L'hémagglutination est ainsi réalisée, elle est inhibée par l'addition d'une quantité suffisante de STH qui fixe les anticorps dans l'antisérum. Dans ces conditions, il n'existe aucune réaction d'hémagglutination ou d'inhibition d'hémagglutination avec l'insuline, la TSH, l'ACTH et les STH provenant de pituitaires de bœuf, de chien, de cheval. Et ces réactions sont très positives, à la fois pour les STH simiesques et humaines.

Ainsi est démontré le concept de *spécificité d'espèce* de la STH, concept qui ne se vérifie d'ailleurs que pour les espèces supérieures. C'est ainsi que chez le rat, la somatotrophine est active qu'elle soit d'origine bovine ou porcine, simiesque ou humaine, ce qui permet d'utiliser en clinique le test du tibia chez le rat hypophysectomisé pour contrôler la valeur du produit. Cette propriété peut être expliquée par la possibilité pour cet animal de libérer la fraction active de l'hormone c'est-à-dire de la despécifier. Li a en effet constaté que l'action de certains enzymes tels la Chymotrypsine permettait la libération du noyau actif dépourvu de spécificité d'espèce. Cette fraction serait chez le rat aussi active que l'hormone non soumise à l'action enzymatique. Cette notion donne lieu actuellement à de nombreux travaux de grand intérêt, puisqu'il serait possible dans ce cas d'obtenir à

partir d'espèces animales des somatotrophines despécifiées donc actives chez l'homme; la source d'hormone humaine étant évidemment très limitée.

Dans le cadre des connaissances actuelles, seule l'hormone de *croissance humaine* est utilisable en clinique, nous allons donc envisager la

Préparation et le dosage de cette hormone en clinique

I — Préparation

La STH d'origine *humaine* est préparée à partir d'hypophyses prélevées après hypophysectomie chirurgicale ou post-mortem. Le rendement est de 40 à 50 mg d'hormone pour 1 g de poudre d'hypophyse séchée. Une constatation très importante a été faite: *quel que soit l'âge*, de l'enfance à la vieillesse, *aucune différence* n'a été notée quant à la *richesse de la glande en somatotrophine*. Les effets de l'hormone selon l'âge sont donc vraisemblablement liés à la variation de sensibilité des récepteurs.

Après prélèvement les glandes sont congelées jusqu'à l'extraction. Deux méthodes ont été utilisées:

La technique de Li et Papkoff en 1956: le contenu en hormone analysé par l'électrophorèse sur amidon, dans une solution tampon au véronal à pH 8,3 migre comme une simple protéine. L'essai biologique étant effectué par le tibia-test sur le rat.

La technique de Raben, beaucoup plus utilisée en clinique. Les glandes pituitaires sont conservées dans l'acétone, lavées et desséchées dans le vide. Cette poudre est traitée par l'acide acétique glacial, puis purifiée par l'oxycellulose. Le rendement est important. Cette hormone est testée par la réponse pondérale du rat mâle hypophysectomisé de 80 g. Cinq microgrammes par jour entraînent un gain de poids quotidien de 1 g environ.

L'administration est effectuée par voie intra-musculaire après dilution dans une solution salée isotonique à pH aux environs de 7,0, additionnée de quelques gouttes de NAOH.

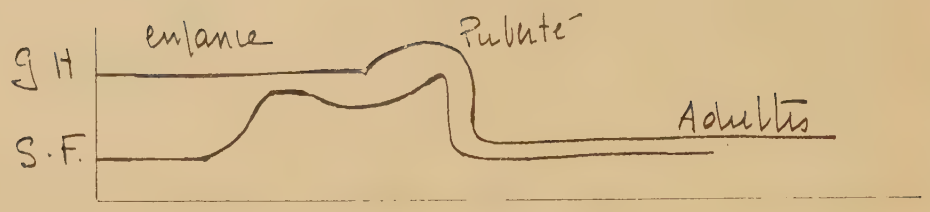
II — Dosage de cette hormone somatotrope en clinique

- Jusqu'alors, on ne disposait pas de méthode définie pour évaluer chez l'homme les variations pathologiques de l'hormone de croissance. Le taux du phosphore sérique souvent utilisé, ne semble, en fait, suivre les variations de l'hormone que dans les cas où il n'existe aucune autre cause de variations: métaboliques, rénales ou parathyroïdiennes. Une autre méthode fondamentale est souvent utilisée et reste très valable bien que sa sensibilité soit réduite: c'est le *test d'activité* sur le *tibia* du rat hypophysectomisé de 30 jours: le produit est injecté pendant 4 jours, et l'augmentation de l'épaisseur du cartilage est proportionnelle au logarithme de la dose injectée.

- Actuellement deux techniques de dosage assez sensibles sont utilisées en clinique avec des résultats encourageants:

— L'étude du *pouvoir de sulfation:* bien étudiés par Almqvist, Collins, Lyster et Carpenter: la vitesse de captation du soufre radio-actif par le cartilage *in vitro* est proportionnelle à la concentration du milieu en somatotrophine, estimation faite par la méthode de Daughaday. Les taux obtenus:

- sont en relation directe avec le taux d'hormone somatotrope contenu dans le sérum;



- varient peu entre 1 an et 75 ans;
- sont *très bas,* chez les malades atteints de *nanisme hypophysaire,* non traités. Dans ces cas les taux sont identiques chez ces nains hypophysaires et chez les enfants avant un an;
- sont très augmentés par l'administration de STH humaine dans les nanismes hypophysaires: il existe une relation linéaire entre: la concentration d'activité SF de ces sujets et le logarithme des doses d'HGH administrées.
- Ces taux varient enfin avec la TSH et l'hormone *lactogène* qui jouent le rôle de stimulant.

— Mais le *dosage immuno-chimique* de Read-Stone reste la méthode la plus fidèle et la plus souvent utilisée en clinique. Basé sur les techniques d'hémagglutination des hématies tannées étudiées plus haut. Dans ce cas la quantité de sérum humain nécessaire pour éviter l'agglutination des globules préparés est proportionnelle à sa teneur en hormone. La sensibilité est extrême jusqu'à 0,02 $\mu\gamma$. La teneur d'un sérum normal est de 0,2 à 0,6 par cc. Cette méthode a confirmé l'uniformité des taux chez l'enfant, l'adulte et le vieillard, une seule pousssée nette a jusqu'à présent été mise en évidence le cinquième jour après la naissance.

— Il faut enfin citer la remarquable étude de Parker ,(1962) qui emploi de la *STH marquée à l'I* 131; la mesure se fait par radioimmunoassay et mesure de la protéine marquée.

- après injection IV:
  — la 1/2 vie = 20 minutes,
  — le Turnover = 5 mg par jour;
- après injection IM:
  — la 1/2 vie locale = 110 minutes.

Dans le plasma: augmentation progressive; plateau entre la troisième et la sixième heure et retour au départ entre la dix-huitième et la vingt-quatrième heure.

*
**

Maintenant que nous avons la notion physiologique de l'hormone *somatotrope humaine,* de ses principales propriétés physico-chimiques, et des modes d'extraction et de dosage, permettant son emploi en pathologie humaine, nous allons envisager ses principaux effets métaboliques chez l'homme.

Les études faites jusqu'alors ont montré que la STH avait une action nette sur la croissance, le métabolisme protidique, le métabolisme phospho-calcique, le métabolisme hydrocarboné et le métabolisme des graisses. Les trois premières réactions citées ont été bien étudiées dans les travaux que nous allons présenter; nous nous contentons donc ici de faire un rappel de l'action métabolique de la STH sur le métabolisme *hydro-carbone* et le métabolisme des *graisses.*

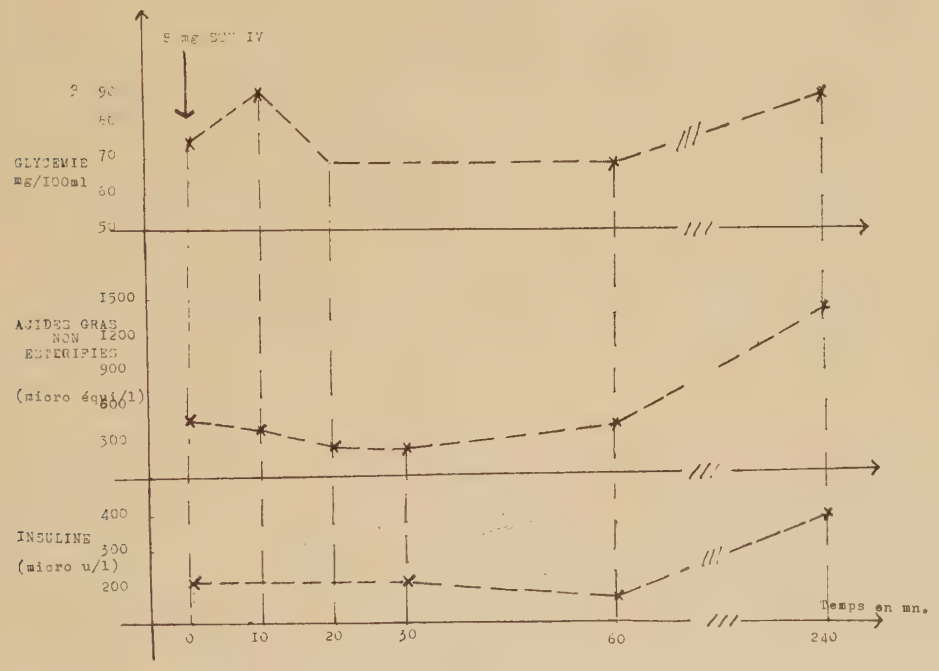
Action de la S.T.H. humaine sur le Métabolisme des graisses

— L'expérimentation animale a prouvé que la rétention d'azote est provoquée par la STH à la fois dans les états normaux et au cours des régimes inadaptés et insuffisants. Cet anabolisme, dans ce cas est fourni par le tissu adipeux dont les acides gras libres, les triglycérides et le glycérol, sont hydrolisés et sont fournis comme source d'énergie aux autres tissus. Donc contrairement à l'insuline l'hormone somatotrope humaine tend à augmenter la masse protidique du corps et à diminuer les réserves de graisse comme le prouvent la rapide augmentation des graisses du foie, la cétose et l'abaissement du quotient respiratoire sous l'influence de la STH.

— Cliniquement l'étude de cette mobilisation des acides gras sous l'influence de la STH est faite par le dosage du taux plasmatique des acides gras non estérifiés qui sont considérés comme la forme de transport des graisses à partir de leur dépôt jusqu'aux tissus périphériques. Or:

- Chez le sujet normal: le taux des acides gras non estérifiés augmente avec le jeûne, est diminué par la nourriture, le sucre et sous l'influence de l'insuline et n'est pas diminué par la prise des lipides.

- Chez le sujet hypopituitaire ou chez l'animal hypophysectomisé le schéma est le même mais la mobilisation des graisses est moins importante et avec un jeûne prolongé les sujets n'arrivent pas à atteindre une concentration aussi élevée d'acides gras libres que le sujet normal.



Etude de ZAHND , STEINKE et RENOLD sur six sujets normaux, ayant subi une journée de jeune.

- Mais l'administration de STH à ces sujets permet une réponse normale au jeûne, et d'autre part chez un homme normal à jeun, il augmente les acides gras à des taux plus éle-

vés que les taux de concentration spontanée normale. Ces études ont été faites par M.S. Raben et C.H. Hollenberg en 1958 et, Brown et Bennet en 1951, étudiant la conversion des acides palmitiques marqués en C14, en C14 CO2 avaient déjà montré que la conversion des acides gras en C14 CO2 était plus importante en présence de STH humaine chez l'homme.

- Ces effets sont notés chez un adulte normal avec 1 à 2 mg de STH et chez les hypopituitaires une dose de 0,5 mg par jour est suffisante; ce qui prouve une action très efficace, beaucoup plus sensible que l'action sur la croissance. L'effet de la STH n'est pas immédiat mais 1/2 heure à 1 heure après l'injection I.V., la concentration diminue lentement et l'élévation au-dessus de la valeur initiale commence 2 heures après l'injection et atteint un maximum au bout de 4 heures environ (cf. schéma).

- Cependant quand le taux d'acides gras non estérifiés du plasma est maintenu à des valeurs très faibles par un régime abondant en glucides, l'administration de STH ne permet pas d'élever cette concentration plasmatique en acides gras.

— Mais le mécanisme par lequel la STH augmente la libération des acides gras à partir des tissus est encore obscur. En effet cette hormone n'agit pas *in vitro* et l'hypophysectomie n'inhibe pas les effets du jeûne sur les graisses. L'action de la STH n'est donc sûrement pas directe. Raben émet l'hypothèse basée sur des travaux récents que la STH non seulement augmente la mobilisation des acides gras mais a une action sur la synthèse des acides gras à longues chaînes par le foie; ces deux actions combinées permettant l'augmentation de la cétose et l'abaissement du quotient respiratoire constatés en clinique.

Action de la S.T.H. humaine sur le Métabolisme hydro-carbone

— *Expérimentalement* chez l'animal, on a constaté que de grosses doses d'extraits pituitaires produisent le diabète chez les chiens et les chats normaux après 4 à 6 jours. Si les injections sont stoppées, tout revient à la normale, mais si les injections sont continuées pendant une période plus longue, des diabètes permanents apparaissent avec parfois même des destructions visibles des îlots.

Des quantités beaucoup plus petites d'extraits pituitaires sont nécessaires pour produire un diabète si auparavant une pancréatectomie partielle a été pratiquée, ou si l'administration d'alloxane a précédé le traitement pituitaire.

— *Chez l'homme:*

- dans l'*acromégalie:* diabète sucré dans 30 % des cas; diabète qui peut être résistant à l'insuline.

- Chez les sujets normaux, des quantités anaboliques d'HGH n'ont causé aucune augmentation de glycémie, mais peuvent diminuer la *sensibilité à l'insuline* injectée et, de ce fait, de plus grandes quantités d'insuline endogènes peuvent être demandées pour maintenir la glycémie. La *tolérance au glucose* est soit inchangée, soit lentement diminuée à moins qu'une quantité excessive d'HGH ne soit utilisée.

- Chez des nains hypopituitaires, l'emploi continu de doses permettant une augmentation de la croissance (2 à 4 mg 3 fois par semaine) n'a pas altéré la croissance pendant 4 ans au moins.

- Cependant chez des sujets diabétiques hypophysectomisés, contrôlés par l'insuline:

hyperglycémie, glycosurie et cétose, peuvent suivre l'injection de petites doses d'HGH, la cétose est due en partie à la mobilisation des acides gras non estérifiés du plasma.

Donc la STH est considérée comme le principal agent diabètogène de la glande pituitaire, quoique la prolactine ou d'autres facteurs jouent aussi.

Le mécanisme en est très mal connu; cette action semble périphérique, cependant:

- la STH ne modifie pas le métabolisme périphérique du glucose,
- ni la sécrétion hépatique du glucose. (Etudes avec glucose C14).
- D'autre part l'action de STH n'est pas due à une contamination et ne nécessite pas la présence de corticoïdes.

On doit donc se contenter dans l'état actuel de nos connaissances, de constater que des doses anabolisantes de STH induisent un état de cétose et une augmentation de la glycémie chez les diabétiques hypophysectomisés.

*
**

Après ce bref rappel physiologique de la nature et de l'action métabolique de l'Hormone de Croissance Humaine, nous abordons la seconde partie de notre travail:

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE DU NANISME HYHOPHYSAIRE

Le diagnostic de nanisme hypophysaire est très difficile à poser avec certitude du fait de la rareté de cette forme de nanisme par rapport à la fréquence des nanismes d'origine thyroïdienne, des croissances retardées et des nanismes génétiques (dans la clinique médicale infantile: 6 nanismes hypophysaires seulement sur un total de 123 cas), et du fait de la difficulté d'affirmer le diagnostic avant l'âge de 18 ans, où l'absence de puberté associée à la persistance du nanisme permettent de l'affirmer.. Nous allons donc étudier ici en détails les différentes étapes du diagnostic.

Clinique

La taille de ces enfants à leur naissance, leur croissance, au cours des 2 à 3 premières années, ont été le plus souvent normales.

Parfois, cependant, le retard est plus précoce: il peut se remarquer dès la fin de la première année. Mais c'est surtout entre 3 et 5 ans que les parents ont remarqué un arrêt assez brusque de la croissance, ou plus exactement, elle se poursuit, mais extrêmement lentement: 1 à 3 cm par an, et l'écart de taille s'accroît de plus en plus avec les enfants du même âge.

Des *troubles fonctionnels* peuvent apparaître:

— fatigabilité excessive, asthénie;
— malaises hypoglycémiques à jeun, le matin, pouvant aller jusqu'aux convulsions.

Ils sont rares, mais particulièrement évocateurs, lorsqu'ils existent:

— frilosité, hypothermie, somnolence;
— oligodipsie, oligurie.

Leur *aspect* est bien classique (l'adulte vur par le petit bout de la lorgnette). C'est un nanisme *harmonieux:* la taille est au moins de 20 à 30 pour cent au-dessous des normes de leur âge. Les *rapports segmentaires sont respectés* (notamment le rapport semg. sup./segm. inf. est normal ou, plus facile à déterminer, l'envergure est égale ou supérieure à la taille). Tout au plus note-t-on parfois une relative macroskélie.

L'âge osseux se situe le plus souvent entre l'âge statural et l'âge chronologique, mais il peut lui être égal ou légèrement inférieur. Il n'existe pas de dysgénésie épiphysaire. La corticale diaphysaire est mince. Les cartilages de conjugaison restent largement ouverts après la puberté. Les extrémités sont fines, mais avec les doigts allongés. L'aspect général est gracile.

La *face,* de forme volontiers triangulaire, est caractérisée chez l'adolescent par l'aspect infantile des traits dessinés, pourrait-on dire, sur une peau de vieille femme; cet aspect vieillot est dû à la sécheresse de la peau qui se flétrit vite, à l'apparition prématurée de rides sur le front et sur les joues; cette peau reste fine, glabre. La pâleur peut être marquée,

elle traduit l'existence d'une anémie microcytaire avec hypoplasie médullaire résistant aux thérapeutiques classiques, parfois sensible au traiteemnt hormonal. Les cheveux sont fins, fournis, mais les sourcils peuvent manquer. Le menton, petit, en retrait, est également très caractéristique.

Le *poids* de l'enfant est en rapport avec la taille, mais le tissu adipeux peut être en excès, donnant à l'enfant un aspect potelé sans obésité véritable.

L'insuffisance du développement musculaire frappe surtout à la période de l'adolescence, aucun relief musculaire n'est apparent, l'adynamie et la fatigue rapide en sont la conséquence. Il existe une hyperlaxité ligamentaire et musculaire susceptible de retenir sur la statique vertébrale (scoliose, cyphoscoliose) ou plantaire (effondrement de la voûte).

Les *organes génitaux* restent infantiles. Le système pileux ne se développe pas. Chez le garçon, la verge est minuscule; les testicules gardent la dimension d'un petit pois ou d'un noyau de cerise; ils sont situés dans un scrotum lisse, non pigmenté; parfois ils sont en position ectopique. Chez la fille, la vulve garde sa coloration et sa morphologie infantiles, les seins ne se développent pas, les mamelons restent petits et pâles; les hanches restent étroites.

Le *développement intellectuel* est, par contre, parfaitement normal; tout au plus, peut-on noter un certain puérilisme, surtout dans les facultés d'abstraction et d'analyse.

Enfin, comme chez beaucoup de nains, quelques *troubles caractériels* peuvent exister: timidité excessive, agressivité.

A côté de cet aspect classique, peuvent exister des *variantes cliniques*, dues, soit à une insuffisance prédominante d'une des stimulines hypophysaires, soit à l'association de signes infundibulaires diencéphaliques. C'est ainsi que les signes d'*insuffisance thyroïdienne* peuvent être plus nets: les traits sont empâtés, la figure est bouffie, l'activité intellectuelle ralentie; l'enfant est somnolent, frileux, constipé, hypothermique, mais le nanisme reste généralement harmonieux, les proportions segmentaires sont respectées, la dysgénésie épiphysaire n'existe pas le plus souvent. Le traitement par l'extrait thyroïdien seul est mal supporté.

Les *troubles du métabolisme hydrique*, qui existent dans la plupart des nanismes hypophysaires, peuvent être à ce point marqués qu'ils ont permis à Debré, à ses collaborateurs et à leur suite, à Dolivo, d'isoler un nanisme hypophysaire avec oligodipsie, oligurie, opsiurie et persistance, au cours du nycthémère, de densités urinaires élevées.

Ces troubles, objectivés — comme nous le verrons ultérieurement — par l'épreuve de Kepler, sont dus à une insuffisance en hormone adrénocorticotrope et sont corrigés par l'ACTH ou la cortisone.

Parfois, au contraire, un diabète insipide peut exister.

Le nanisme peut enfin être associé à un *syndrome adiposo-génital* véritable (ce syndrome existant par ailleurs souvent de façon isolée, sans nanisme associé). Il est dû à une lésion suprasellaire et s'accompagne volontiers d'autres signes infundibulaires tels que diabète insipide, troubles de l'appétit, du sommeil, du caractère.

Diagnostic

Devant un nanisme harmonieux pur ou avec l'une des variantes cliniques exposées ci-dessus, un double problème se pose:

— celui de l'origine hypophysaire,

— celui de la cause exacte de l'insuffisance hypophysaire.

I. — Ce double problème est généralement facile à résoudre, lorsqu'on a affaire à une tumeur *hypophysaire ou suprasellaire* que l'on dépistera par un examen oculaire soigneux et des radiographies du crâne ocrrectes bien avant l'apparition des signes d'hypertension intra-crânienne. *Aussi l'examen oculaire et l'examen radiographique du crâne devront-ils être les premiers faits avant toute exploration biologique;* un tiers des cas de nanisme hypophysaire reconnaît une telle étiologie.

L'examen oculaire objectivera les modifications du champ visuel avec l'hémianopsie bitemporale souvent localisée au début à un quadrant supérieur ou inférieur d'abord simple flou dans la perception des objets, ou dyschromatopsie au vert et au rouge, puis disparition complète de la vision dans les champs temporaux. Les signes oculaires peuvent être asymétriques.

Les radiographies du crâne devront être faites de face, de profil, avec, au besoin, un agrandissement, tomographies de face et de profil de la selle turcique. L'existence de calcifications intra, ou le plus souvent suprasellaires, fera porter le diagnostic de *crânio-pharyngiome;* parfois la calcification est périglandulaire réalisant un aspect en coquille d'œuf; c'est la tumeur qui est le plus souvent à l'origine d'un nanisme hypophysaire. Beaucoup plus rarement on observera des modifications de la selle turcique orientant vers le diagnostic d'adénome chromophobe.

Les radiographies du crâne permettront aussi très exceptionnellement de dépister une *xanthomatose* (maladie de Hand-Schüller-Christian).

Dans d'autres cas, c'est un *kyste suprasellaire,* séquelle qu'une méningoencéphalite ancienne.

II. — Le plus souvent (2 fois sur 3), radios du crâne et examen oculaire ont permis d'éliminer une tumeur. On se trouve devant un *nanisme parfaitement isolé.*

L'aspect et l'examen clinique, l'histoire passée ont permis d'éliminer nombre de causes de nanisme: causes métaboliques, viscérales, une *insuffisance thyroïdienne larvée.* Même dans ces formes larvées où l'aspect myxoïde peut passer inaperçu, les rapports segmentaires sont le plus souvent modifiés, le rapport segment supérieur/segment inférieur est constamment diminué sauf peut-être dans certaines insuffisances thyroïdiennes par erreurs de l'homonogénèse. Elles ne s'accompagnent pas constamment de goitre : parfois, pendant longtemps, la quantité d'hormone thyroïdienne libérée dans la circulation est suffisante pour permettre une croissance normale.

Les radiographies du squelette et l'établissement de l'âge osseux permettent d'éliminer en principe une origine thyroïdienne. Il n'existe pas de dysgénésie épiphysaire. Mais ces caractères ne se retrouvent pas toujours dans les insuffisances thyroïdiennes partielles. Elles permettent aussi d'affirmer ou d'infirmer l'*origine génétique* d'un nanisme. On pouvait y penser devant un contexte familial et l'existence d'une petite taille dès la naissance; les radiographies montrent que l'âge osseux est celui de l'âge réel; les centres d'ossification apparaisent approximativement à l'âge prévu mais il existe fréquemment une asymétrie. Dans ces nanismes génétiques, on observe ultérieurement un développement sexuel normal (Bo..., 40 cm, 2,200 kg à la naissance; 8,900 kg et 78 cm à 4 ans).

On peut se demander s'il n'existe pas, dans certains nanismes génétiques, un défaut spécifique en hormone de croissance.

On connaît chez l'animal (Smith, Mac Dowell, 1931), l'existence de races de souris

héréditairement naines par insuffisance hypophysaire constitutionnelle. On ne trouve pas de cellules éosinophiles dans leur hypophyse et l'emploi d'extraits pituitaires suffit chez ces animaux à rétablir une croissance normale.

Cependant, récemment SHEPARD, traitant avec de l'Hormone de Croissance Humaine (5 mg par jour pendant 10 jours et 7 mg par jour 2 fois au cours de la semaine), un enfant de 7 ans présentant un nanisme génétique, n'obtint ni une rétention azotée supérieure, ni d'accélération de la croissance. Ainsi sur le plan clinique, le diagnostic de nanisme hypophysaire est bien souvent un diagnostic d'élimination devant un nanisme harmonieux. Cela e suffit pas: il faut des bases plus solides pour faire avec certitude ce diagnostic.

A) *Avant la puberté, le problème est particulièrement délicat.*

Comment prouver l'origine diencéphalo-hypophysaire

1° *Les signes directs,* c'est-à-dire le dosage de l'hormone de croissance, sont encore peu utilisables en pratique courante, malgré les travaux importants de ces deux dernières années. Nous avons étudié en détail les différents modes de dosage de cette hormone dans le premier chapitre de cette thèse.

On a, également, prétendu apprécier l'activité de l'hormone de croissance par le dosage du *phosphore inorganique;* il est souvent abaissé, mais cet abaissement n'est pas pathognomonique.

La radiographie de la selle turcique n'apporte, dans ces cas, que peu de renseignements: il ne faut pas attacher trop d'importance aux selles un peu petites ou fermées par une pseudosoudure des apophyses clinoïdes antérieures et postérieures. Seules des selles véritablement agénésiques doivent retenir l'attention.

L'*encéphalographie gazeuse* est un moyen d'exploration qui doit être employé chaque fois que l'on a la notion d'un traumatisme ou d'un épisode encéphalitique dans le passé, ou lorsqu'il existe, au point de vue clinique, des signes infundibulotubériens. Elle peut être faite avec grande prudence, fractionnée. Elle peut montrer des modifications importantes des citernes de base et permet d'affirmer le point de départ du nanisme.

2° *Les signes indirects* ont beaucoup plus de valeur. Ils objectivent l'insuffisance de sécrétion des autres stimulines hypophysaires, essentiellement thyréostimuline et hormone adrénocorticotrope, insuffisance souvent associée à un déficit en hormone de croissance.

a) L'*insuffisance en thyréostimuline* se traduit cliniquement par un certain nombre de modifications dont nous avons parlé, et réalise une insuffisance thyroïdienne plus ou moins nette. L'une des caractéristiques la plus frappante est l'intolérance à l'extrait thyroïdien utilisé seul. Bien plus, l'emploi d'hormone thyroïdienne, en favorisant la dégradation des corticoïdes plasmatiques, peut faire apparaître des signes cliniques d'une insuffisance surrénale latente.

Au point de vue biologique, la constatation d'un taux de cholestérol élevé, au-dessus de 3 g par litre, constitue un signe d'une certaine valeur. La chute du taux de PBI au-dessous de 4 gamma % et la diminution de la fixation du radioiode sur le corps thyroïde à la vingt-quatrième heure (entre 5 et 25 % permettent d'affirmer l'insuffisance thyroïdienne.

La normalisation du PBI et l'élévation de la fixation du radioiode à 30 ou 40 % après l'injection IM, 5 jours de suite, de 100 unités cobaye par jour de TSH, prouve que cette insuffisance thyroïdienne est secondaire à une insuffisance hypophysaire.

Mais un taux normal de PBI et une courbe de fixation normale, voire même élevée, ne permet pas d'éliminer une insuffisance hypophysaire. En effet, JEFFERIES a pu montrer qu'au début l'insuffisance en TSH diminuait la fonction d'élaboration et d'excrétion de l'hormone thyroïdienne sans toucher à la fonction de captation (gênant vraisemblablement l'hydrolyse de la thyréoglobuline).

Il passe, ainsi, dans le plasma des protéines iodées dénuées d'activité hormonale et le PBI paraît faussement normal. Il faut alors rechercher leur solubilité dans le butanol et, dans ce cas, l'on trouve une fraction butylosoluble (BEI) très diminue.

L'emploi cinq jours de suite de TSH normalise cette perturbation et le BEI s'élève sous son action.

b) *L'insuffisance en ACTH.* Plusieurs épreuves doivent être employées pour mettre en évidence une insuffisance de sécrétion en corticoïdes :

— *Epreuve de l'eau de Kepler.* On donne à boire à l'enfant, en 3/4 d'heure, 20 cm³ d'eau/kg de poids et ensuite on recueille les urines toutes les heures. En 4 heures, l'enfant normal éliminera plus de 70 % de l'eau ingérée.

Une élimination inférieure doit faire penser à une insuffisance cortico-surrénale, mais, pour l'affirmer, la contre-épreuve doit être faite, c'est-à-dire l'élimination devenir normale après injection d'ACTH (25 mg, 4 jours de suite).

Toute altération rénale, cardiaque ou hépatique rend évidemment nulle la valeur de cette épreuve.

Enfin, une rétention d'eau, une opsiurie, peuvent se voir dans l'insuffisance thyroïdienne, mais, dans ce cas, l'ACTH ou la cortisone ne corrigent qu'imparfaitement la perturbation alors que l'emploi préalable de triiodothyronine ou d'extrait thyroïdien permet d'obtenir une épreuve normale (mais parfois après plusieurs semaines de traitement).

— *Epreuve d'hypoglycémie* provoquée après injection IV ou IM d'1/20° d'unité d'insuline/kg de poids (contre 1/10° d'u/kg employé habituellement pour cette épreuve).

On sait que, par eux-mêmes, les malaises hypoglycémiques plus ou moins intenses sont un excellent signe d'insuffisance hypophysaire.

Si l'enfant n'a pas présenté de tels malaises, on a le droit d'étudier sa sensibilité à l'insuline, mais avec beaucoup de prudence, en ayant à sa disposition immédiate une seringue contenant le sérum glucosé hypertonique. On observe, lorsqu'il existe une insuffisance en ACTH, une chute de la glycémie plus brutale que normalement (au-dessous de 50 % du chiffre initial, chute habituelle) et la persistance d'une glycémie basse — plusieurs heures parfois — indiquant une insuffisance de la néoglycogénèse.

Cette épreuve se normalise après l'injection, 4 jours de suite, de 25 unités d'ACTH.

Par ailleurs, l'insuffisance en hormone de croissance peut, à elle seule, expliquer une sensibilité anormale à l'insuline (sans insuffisance en ACTH) mais dans ce cas l'on constate une remontée de la glycémie à la troisième heure, la néoglycogénèse s'effectuant correctement.

— Enfin, *les corticoïdes plasmatiques* peuvent être dosés directement selon la méthode de Samuels et Nelson. Les chiffres normaux troucés dans le laboratoire du Dr BERTRAND oscillent entre 7 et 20 gamma % à 9 heures du matin. Un taux trouvé constamment à la limite inférieure de ces valeurs ou au-dessous de 7 gamma est assez significatif ; la surrénale est capable de réagir, car, après l'injection IV de 25 unités d'ACTH le taux s'élève progressivement, mais jamais autant que chez l'individu normal. La surrénale, mise au repos pendant

un temps plus ou moins prolongé, répond paresseusement à l'incitation hormonale. Bien plus, parfois elle ne répond pas immédiatement et il faut se garder de penser trop vite à une insuffisance surrénale primitive. Ce n'est parfois qu'après une stimulation de plusieurs jours par l'ACTH que l'on voit s'élever le taux des corticoïdes plasmatiques et urinaires.

Cette réponse tardive de la surrénale constitue un excellent signe en faveur d'une insuffisance en ACTH.

En effet, lorsqu'il existe, chez ces enfants, une insuffisance de la sécrétion thyroïdienne, le taux peut être bas dans les urines, normal ou élevé dans le sang, du fait du ralentissement de la dégradation de l'hydrocortisone par le foie.

c) La *diminution du taux d'excrétion des* 17-*cétostéroïdes* doit être prise en considération chez les enfants les plus âgés dépassant 10 ans. L'on sait que l'élimination urinaire quotidienne, qui est d'environ 2 mg vers 6 ans, augmente d'un milligramme par année d'âge. Dans le nanisme hypophysaire le taux reste toujours très bas, inférieur à celui constaté chez un enfant normal du même âge.

Leur détermination après emploi du SU 4885 présente un intérêt certain. L'on sait que ce produit inhibe la formation d'hydrocortisone par la surrénale. Il s'ensuit, chez l'individu normal dont l'hypophyse fonctionne, une hypersécrétion d'ACTH qui se traduit par une élévation des 17-cétostéroïdes; tandis que, chez l'insuffisant hypophysaire, l'on ne doit pas constater d'élévation. Effectivement, PRADER employant ce test chez 6 nains hypophysaires, 4 fois constata l'absence d'élévation, mais 2 de ses malades réagissent à la drogue par une élévation normale des 17-cétostéroïdes.

d) *La détermination des FSH* n'a pas d'intérêt avant l'âge de la puberté.

3° *Lorsque aucun signe direct ou indirect d'insuffisance hypophysaire n'existe*, il devient pratiquement impossible, avant la puberté, d'affirmer la nature hypophysaire d'un nanisme et de le distinguer d'une croissance retardée. Il faut souligner que les observations de nanismes hypophysaires idiopathiques ne présentant pas une insuffisance associée d'une des deux stimulines ACTH ou TSH sont très rares. C'est ainsi que, sur les 19 nains hypophysaires étudiés par WILKINS et ayant dépassé l'âge de 20 ans, 14 fois le diagnostic avait pu être fait précocement du fait d'une insuffisance en ACTH ou en TSH.

L'on doit donc, *a priori,* être réservé pour le diagnostic si l'on n'a pas pu mettre en évidence cette insuffisance avec les moyens d'exploration actuels. L'évolution spontanée montrera s'il s'agit ou non d'une croissance retardée. Dans ce cas il s'agit le plus souvent, d'enfants qui se sont normalement développés jusqu'à l'âge de 8-10 ans, parfois ils ont été jusqu'à cet âge plus petits que les autres enfants, mais au lieu de subir une poussée de croissance prépubertaire, ils ne continuent à grandir que lentement. Leur puberté se fait tardivement, vers l'âge de 16 à 18 ans. Les FSH apparaissent dans les urines en même temps que les OGE se transforment. Leur croissance peut être alors brutale et rapide, parfois elle se poursuit lentement jusqu'à l'âge de 25 à 26 ans.

Souvent, dans la famille, on retrouve des cas semblables. Certains caractères en distinguent cependant le nanisme hypophysaire. Celui-ci a commencé en règle, beaucoup plus tôt, vers 2 à 3 ans. Le retard statural est beaucoup plus accentué.

Dans la croissance retardée, il est rare que le retard de l'âge statural et de l'âge osseux dépasse 4 à 5 ans. Mais, répétons-le, le diagnostic différentiel est souvent extrêmement difficile: la croissance retardée représente près de la moitié des causes de retard de croissance, et le nanisme hypophysaire essentiel 4,5 %.

L'on peut, cependant, se demander si, dans la croissance retardée, l'on n'a pas une insuffisance transitoire de sécrétion en hormone de croissance. Une observation de PRADER semble appuyer cette façon de voir : il s'agit d'un enfant de 4 ans ayant le poids et la taille d'un enfant de 2 ans et l'exploration endocrinienne permet de prouver une insuffisance associée en ACTH. Trois ans plus tard, la croissance de cet enfant est devenue normale et les signes biologiques d'insuffisance en ACTH ont disparu.

Cette hypothèse ne pourra être vérifiée que lorsque nous pourrons doser dans le sang l'activité de l'hormone de croissance.

B) *A l'âge où la puberté aurait dû s'accomplir, c'est-à-dire après* 18 *ans, le diagnostic est en principe plus aisé.*

En effet, dans le nanisme hypophysaire, à une déficience en hormone de croissance s'associe presque constamment une déficience en gonadostimulines.

Les enfants présentant une croissance retardée commencent à se transformer ; les organes génitaux se développent, la pilosité apparaît, le taux des 17-cétostéroïdes et des FSH s'élève.

Dans le nanisme hypophysaire, il n'existe aucun développement génital, les organes génitaux gardent leurs caractères infantiles. Les FSH recherchés à plusieurs reprises n'apparaissent pas dans les urines. Les 17-cétostéroïdes restent bas. Par ailleurs, on n'a aucun signe de maturation osseuse : les cartilages de conjugaison restent largement ouverts.

Evolution

L'évolution tardive de ces nanismes hypophysaires non traités est, en fait, mal connue et nous n'avons pas trouvé beaucoup de documents sur ce sujet.

Leur taille est d'autant plus petite que l'arrêt, ou plutôt le ralentissement de la croissance a été plus précoce. Mais ils restent potentiellement capables de grandir, bien qu'à une très faible vitesse, pendant toute leur existence.

ALBRIGHT rapporte l'histoire d'un nain, clown dans un cirque, qui se mit à grandir à 40 ans, et, de ce fait, perdit sa place...

En principe, ces individus n'atteignent jamais leur maturité sexuelle (l'observation de HEWER semble à cet égard tout à fait exceptionnelle). Ils restent infantiles et passent directement de l'infantilisme dans la vieillesse.

***

Le problème étant ainsi posé, nous allons donc aborder maintenant la partie principale de notre travail.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT DU NANISME HYPOPHYSAIRE PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

Jusqu'à la mise au point de l'extraction à partir d'hypophyses humaines de l'hormone somatotrope, utilisée pour la première fois par RABEN en janvier 1957 chez un nain hypophysaire de 17 ans, le traitement du nanisme hypophysaire était essentiellement symptomatique.

— Avant la puberté: extraits thyroïdiens et hormones surrénales (ou ACTH) si l'insuffisance en ces 2 stimulines avait été prouvée.

— A l'âge de la puberté, on associait les hormones génitales et surtout la méthyltestostérone qui permettait une accélération de la croissance d'ailleurs rapidement stoppée et un certain degré de maturation sexuelle, sans toutefois que l'on puisse parler de traitement véritablement efficace.

A l'heure actuelle, l'emploi de l'hormone somatotrope humaine a transformé le traitement et le pronostic de ce nanisme: 30 observations de nanismes hypophysaires traités par cette méthode pendant une période allant de 4 mois à 4 ans, ont été publiées jusqu'alors et confirment l'efficacité de l'hormone somatotrope humaine.

Dans le cadre de cette étude, nous rapportons ici les observations détaillées de 3 cas de nanisme hypophysaire ainsi traités. Le premier, qui présente une insuffisance isolée en hormone de croissance, a été le premier cas européen traité par cette méthode avec des résultats satisfaisants portant actuellement sur 15 mois de traitement; le second et le troisième présentent une déficience associée des autres stimulines hypophysaires.

Des bilans ont été pratiqués sous traitement, portant sur l'azote dans les 3 cas; le calcium, le phosphore, le sodium et le potassium dans les 2 dernières observations.

Nous rapportons les résultats obtenus sur la croissance, les bilans et l'étude de l'élimination urinaire des 17 OHCS, en les comparant à ceux obtenus par les divers auteurs dont nous citions, il y a un instant, les 20 observations publiées.

I — Présentation de nos 3 observations - Résultats obtenus

A - Premiere Observation

Enfant B.V.W.

	Age chronologique	Age statural	Age osseux	Poids	O.G.E.	Segment sup. / Segment inf.	Envergure
sept. 1959	14 ans 1 mois	6 ans : 114 cm	9 ans	19 kg	7-8 ans	57/56	112 cm
juill. 1960	14 ans 11 mois	6 ans : 114 cm	9 ans	21 kg	7-8 ans	57/56	112 cm

Aucun antécédent héréditaire particulier. Pas de retards de croissance familiaux.

Après une grossesse et un accouchement normaux, l'enfant, qui pesait 3.200 g à la naissance pour une taille de 50 cm, présente un développement statural normal jusqu'à l'âge de 6 ans. Poussées dentaires normales (on note cependant actuellement la persistance de dents de la première dentition). Mais à partir de l'âge de 6 ans, l'enfant aurait grandi seulement de 24 cm en 8 ans soit 3 cm par an. A signaler qu'il a reçu à l'âge de 11 ans, 9 injections de Gonadotrophine Chorionique (1 500 u.).

Vu pour la première fois dans le service à l'âge de 14 ans 1 mois ; l'examen clinique montre l'aspect classique de nanisme hypophysaire : nanisme harmonieux avec rapports segmentaires respectés : (rapport segt. sup./segt. inf. = 1,02, c'est-à-dire le rapport de 10 ans) ; les cheveux sont fins, le menton petit, le facies est celui d'un enfant de 7-8 ans, ridé et vieillot, l'âge mental est normal. Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne, pas d'opsiurie.

Divers examens sont pratiqués :

- radio du crâne normale ; selle turcique normale.
- examen ophtalmologique normal.
- pas de dysgénésie épiphysaire.

	Calcémie	Phosphorémie	Phosphatases alcalines	Phosphaturie	Cholestérol
sept. 1959	97 mg/l	38 mg/l	1,9 u. B.	4,30 mg/l → 4,35 mg/24 h	1,75 g/l
juill. 1960	98 mg/l	37 mg/l	4,1 u. B.		

— *Recherche d'une insuffisance en ACTH :* novembre 1959 :

- Test à l'eau de Kepler normal.
- Hypoglycémie provoquée :

Hypoglycémie provoquée

		Avant	20'	40'	60'	90'
Novemb. 1959	1/20 unité d'Insuline/kg	0,93 g/l	0,46 g/l	0,73 g/l	0,89 g/l	0,89 g/l
Juillet 1960	1/10 unité d'Insuline/kg	0,85 g/l	0,28 g/l	0,65 g/l	0,73 g/l	

Un troisième examen a été pratiqué avec les mêmes résultats que le second ; on note la chute importante de la glycémie, sans doute liée à l'insuffisance en GH puisqu'il n'existe pas d'insuffisance prouvée en ACTH, les autres tests étant normaux.

17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques

Test à l'ACTH intraveineux : 25 unités en perfusion (18-9-59)

Avant ACTH	23,5 µg pour 100 cc de plasma
2 heures après	28,6 µg pour 100 cc de plasma
4 heures après	38 µg pour 100 cc de plasma
6 heures après	37 µg pour 100 cc de plasma

Test à l'Insuline (1/20 unité par kg)

Avant Insuline	< 2 µg pour 100 cc de plasma
1 heure 30 après	18 µg pour 100 cc de plasma
2 heures 30 après....	10,2 µg pour 100 cc de plasma

- 17 hydroxy. Cort. urinaires : 3,75 mg/24 h (GLEEN-NELSON).
- Corticoïdes urinaires: 17 cetos: 0,45 mg/24 h
- Corticoïdes cétogéniques : 3,1 mg/24 h (NORYMBERSKI).

Recherche d'une insuffisance en thyréostimuline

	Fixation globale			Elimination urinaire			Radioactivité du sérum/litre		Iode protéique du sérum
	6 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	72 h.	% dose	fraction protéique	
sept. 1959	46 %	58 %	56 %	40,8 %	41,7 %		1,10	55 %	7,7 µg
juill. 1960	56 %	66 %	63 %	38 %	38,5 %		0,31	80,5	4,8 µg

La fraction butylo-insoluble est de 33 %, fraction relativement importante (normale : 15 %).

— *Détermination du taux des FSH :* à trois reprises : taux compris entre 5 et 40 unités souris. Ce résultat surprend, car il est discordant avec la clinique ; en effet il n'existe aucun développement des organes génitaux externes et aucune pilosité ; absence de développement persistant 2 ans après cette détermination de FSH.

Donc le diagnostic de *nanisme hypophysaire idiopathique* est posé sur :

- la croissance très retardée.

- l'absence de développement des O.G.E..
- l'augmentation de la sensibilité à l'insuline.

BILAN AZOTÉ - TRAITEMENT PAR STH

RÉSULTATS

1) *Bilan azoté :* réalisé selon la technique de Reifenstein avec pour les ingesta, dosage sur une fraction déterminée de tous les aliments absorbés.

Le bilan porte sur 2 périodes de 7 jours : pendant la seconde période l'enfant reçoit 4 mg d'Hormone de Croissance Humaine (hormone préparée par le Dr GEMZELL).

- Avant Hormone de Croissance Humaine : l'enfant retient : 0,72 g d'azote/24 h.
- 4 mg Hormone de Croissance Humaine/jour/7 jours : l'enfant retient : 1,42 g d'azote/24 h.

2) *Traitement :*
- 4 mg Hormone de Croissance Humaine : 2 fois par semaine pendant 3 mois (juillet-septembre 1960).
- 4 mg Hormone de Croissance Humaine : 2 fois par semaine pendant 7 mois (octobre 1961-mars 1962).
- 4 mg Hormone de Croissance Humaine : 2 fois par semaine pendant 5 mois (mai 1962-septembre 1962).

3) *Résultats*

Age	Dates	Taille (cm)	Poids (kg)	
14 ans	10-9-59	113	19	
	11-7-60	114	21	Hormone de Croissance Humaine
	3-9-60	116		4 mg, 2 fois par semaine
	2-10-60	117,5		+ 3,5 cm en 3 mois
15 ans	17-1-61	117,5		
	7-4-61	118	20,100	
16 ans	29-7-61	119,5	24	
	29-8-61	120	23,5	
	2-10-61	120		
	11-61	121,5	28	Hormone de Croissance Humaine
	6-1-62	123,5		4 mg, 2 fois par semaine
	21-2-62	124		+ 6 cm en 7 mois
	28-4-62	126		
	21-9-62	128	30	+ 2 cm en 5 mois

Mais : pas de modifications des O.G.E.
- Age osseux : 11 ans en janvier 1961.
- Croissance pondérale : normale. On note qu'au cours du bilan azoté, l'enfant avait pris 2 kg, ce qui correspondait à la prise de poids théorique calculée à partir de l'azote retenu.
- Croissance staturale : 11,7 cm en 26 mois (15 mois Hormone de Croissance Humaine).

— *Epreuves refaites après Hormone de Croissance Humaine :* septembre 1961 (après 9 mg Hormone de Croissance Humaine) :
— Test à l'eau de Kepler : normal.
— Hypoglycémie provoquée :
Avant : 0,68 % - 20' après : 0,30 % - 40' après : 0,45 % - 60' après : 0,68 %.
— 17 hydroxy cortic. plasmatiques :

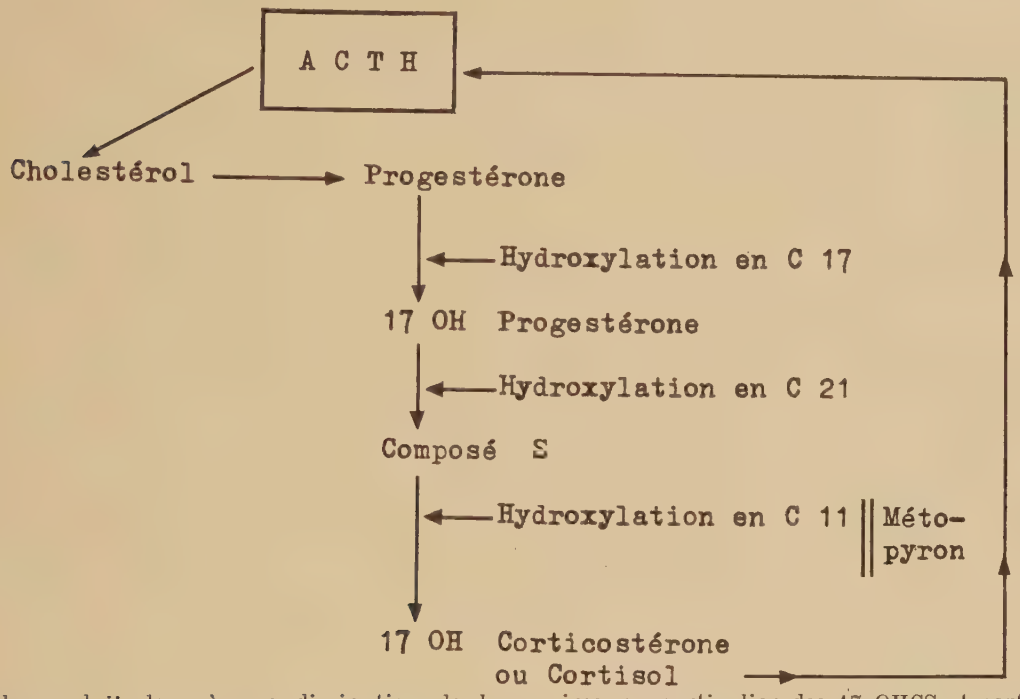
Test à l'Insuline (1/10 unité par kg)

Avant Insuline	16,6 µg pour 100 cc de plasma
30' après Insuline	16,4 µg pour 100 cc de plasma
60' après Insuline	30 µg pour 100 cc de plasma
90' après Insuline	10 µg pour 100 cc de plasma

— Corticoïdes urinaires :
17 cetos : 3,25 mg/24 h
Corticoïdes cétogéniques : 6,40 mg/ 24 h
— *Epreuve à la Métopyrone :*
- (8) - (40)

- *Principe de la méthode :* la métopyrone, donnée à des individus normaux, inhibe la 11 β hydroxylase, chaînon d'hydroxylation capital dans la chaîne de biosynthèse du cortisol.

Epreuve au Métopyron



Elle conduit donc à une diminution de la synthèse du Cortisol, donc à une diminution de sa concentration sanguine, et quand l'axe hypophyse-surrénales est intact, l'hypophyse réagit par une augmentation de la sécrétion d'ACTH. Augmentation qui se traduit par une stimulation du cortex surrénal et donc une augmentation des différents métabolites urinaires, en particulier des 17 OHCS et corticoïdes cétogéniques. Les malades atteints par contre d'insuffisance hypophysaire globale comportant une insuffisance en ACTH ne peuvent répondre à cette sollicitation et dans ce cas on ne note pas d'augmentation des différents corticoïdes urinaires dosés.

Résultats

Dates	Diurèse	Dosage 17 cétostéroïdes	Corticoïdes cétogéniques
7-9-1961	1 500 cc	0,45 mg/24 h	7,9 mg/24 h
9-9-1961	1 400 cc	3,6 mg/24 h	5,6 mg/24 h
10-9-1961 ..... 1er jour *Metopyron*	1 850 cc	0,3 mg/24 h	11,9 mg/24 h
11-9-1961 ..... 2me jour *Metopyron*	1 450 cc	2,3 mg/24 h	8,5 mg/24 h
12-9-1961 ..... après *Metopyron*	1 650 cc	0,33 mg/24 h	9,2 mg/24 h

Ce dernier test montre une indiscutable insuffisance en ACTH puisqu'on n'obtient pas d'augmentation des 17 cetos ni des corticoïdes cétogéniques après Metopyron. Malgré l'absence d'insuffisance prouvée en TSH et FSH, il ne s'agit donc pas dans ce cas d'une véritable insuffisance isolée en hormone de croissance comme le laissaient supposer les résultats antérieurs, il existe aussi un déficit associé de la réserve en ACTH.

B - 2me Observation

Enfant J.C.L.

Date	Age chronologique	Age statural	Age osseux	Poids	O.G.E.	Segment inférieur	Envergure
sept. 1960	13 ans	7 ans 3 mois = 121 cm	7 ans	22,900	Infantiles	62 cm	122 cm
juin 1961	13 ans 9 mois ↓ après cortisone + extr. thyroïdien	123,5 cm		24,200	Infantiles	65 cm	126 cm

Aucun antécédent héréditaire particulier. Pas de retards de croissance familiaux.

L'enfant naît après une grossesse normale ; mais accouchement par le siège : cyanose légère ; réanimation ; poids : 3.500 g ; taille : 50 cm. Puis il présente un développement statural normal jusqu'à l'âge de 6 ans (102 cm) ; mais entre 6 et 9 ans il a grandi de 6 cm seulement, et entre 9 et 12 ans de 10 cm seulement. Signaler qu'il a reçu à l'âge de 12 ans des extraits thyroïdiens jusqu'à la dose de 7 cg ; ce médicament a été mal supporté et a dû être interrompu ; mais l'âge osseux qui était de 4 ans a passé à 7 ans sous l'effet de cette thérapeutique.

Vu pour la première fois dans le service à l'âge de 13 ans. L'examen clinique montre l'aspect classique de nanisme hypophysaire : nanisme harmonieux ; les cheveux sont fins, la peau fine, le menton petit avec retrognatisme. L'âge mental est celui d'un enfant de 11 ans, normal. On note l'existence de 6 dents définitives seulement. Examen génital : O.G.E. infantiles (testis : d : 0,75 - verge : 3,5 cm), ni pilosité, ni pigmentation.

On note enfin des signes d'hypothyroïdie : pâleur jaunâtre de la peau et des muqueuses qui sont infiltrées.

— Divers examens sont pratiqués :
- Radios du crâne normales ; selle turcique normale.
- E.E.G. : normal - Examen ophtalmologique normal.
- Pas de dysgénésie épiphysaire.

	Calcémie	Phosphorémie	Phosphatases alcalines	Phosphaturie	Cholestérol
Sept. 1960	94 mg/l	35 mg/l	2,7 u. B.		2,25 g/l
Sept. 1961	90 mg/l	43 mg/l	4,3 u. B.		2,45 g/l

— *Recherche d'une insuffisance en ACTH* (septembre 1960) :

- *Test à l'eau de Kepler :*

= Test : 470 cc ingérés... 77 cc diurèse entre 8 h et 12 h.

= Test après ACTH retard (50 u. pendant 3 jours). 480 cc ingérés... 74 cc, diurèse entre 8 h et 12 h.

= Test sous ACTH et triiodothyronine : 480 cc ingérés... 114 cc diurèse entre 8 h et 12 h.

= Test après 3 jours de cortisone (30 mg)-thyroxine (Vg) : 470 cc ingérés... 410 cc diurèse entre 8 et 12 h.

- *Hypoglycémie provoquée :* (1/20 u./kg de poids).

Hypoglycémie provoquée

		Avant	20'	40'	60'	90'	120'
Octobre 1960	1/20 unité d'Insuline/kg	0,73 g/l	0,15 g/l	0,38 g/l	0,60 g/l	0,56 g/l	0,57 g/l
Octobre 1961 après Cortisone + Thyroxine	1/20 unité d'Insuline/kg	0,39 g/l	indosabl.	malaise	sueurs	arrêt	
		Perfusion sérum glucosé					

— 17 *Hydroxy. cortic. plasmatiques :*

Test à l'ACTH intraveineux : 25 unités en perfusion (Samuels et Nelson) octobre 1960

Avant ACTH	<	2 µg pour 100 cc de plasma
2 heures après		12,5 µg pour 100 cc de plasma
4 heures après		19,5 µg pour 100 cc de plasma
6 heures après		21 µg pour 100 cc de plasma

Test à l'Insuline (1/20 unité par kg) octobre 1960

Avant Insuline		8 µg pour 100 cc de plasma
40' après		8,2 µg pour 100 cc de plasma
120' après		6,8 µg pour 100 cc de plasma

Test à l'Insuline (1/20 unité par kg) octobre 1961

Avant Insuline		2,4 µg pour 100 cc de plasma
40' après	<	2 µg pour 100 cc de plasma
60' après	<	2 µg pour 100 cc de plasma

Corticoïdes urinaires

Octobre 1960	Avant ACTH : = 17 cetos : 1,45 mg/24 h = corticoïdes cétogéniques : 1,8 mg/24 h 1er jour ACTH : = 17 cétos : 0,30 mg/24 h = corticoïdes cétogéniques . 2,5 mg/24 h 2me jour ACTH : = 17 cetos : 1,2 mg/24 h = corticoïdes cétogéniques : 2,38 mg/24 h 3me jour ACTH : = 17 cetos : 0,50 mg/24 h = corticoïdes cétogéniques : 5,18 mg/24 h
Octobre 1961 après un an de Cortisone (10 mg) Thyroxine (5 g) ACTH (50 u./sem.) (test mal supporté)	Avant ACTH : = 17 cetos : 0,18 mg/24 h = Corticoïdes cétogéniques : 2 mg/24 h 1er jour ACTH : = 17 cetos :1,95 mg/24 h = Corticoïdes cétogéniques : 3,10 mg/24 h 2me jour ACTH : = 17 cetos : 2,2 mg/24 h = Corticoïdes cétogéniques : 7,5 mg/24 h 3me jour ACTH : = 17 cetos : 3,96 mg/24 h = Corticoïdes cétogéniques : 5,22 mg/24 h

- *Test au S. U.* 48-85 :

Octobre 1961 après traitement	Avant : 17 cetos : 0,71 mg/24 h corticoïdes cétogéniques : 2,14 mg/24 h 1er jour après : 17 cetos : 0,77 mg/24 h corticoïdes cétogéniques : 0,95 mg/24 h 2me jour après : 17 cetos : 0,78 mg/24 h corticoïdes cétogéniques : 2,74 mg/24 h 3me jour après : 17 cetos : 0,85 mg/24 h corticoïdes cétogéniques : 4,5 mg/24 h

Recherche d'une insuffisance en thyréostimuline

	Fixation globale			Elimination urinaire		Radioactivité du sérum/litre		Iode protéique du sérum
	6 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	% dose	fraction protéique	
1960 23-9	40 %	63 %		4 %	5 %	0,29	97 %	4,9 µg
28-9 (après T.S.H.)	68 %	71 %	65 %	24 %	25 %	2,86	90,5 %	
1961 2-11 (après T.S.H.)	36 %	54 %		46 %		0,53	20 %	2,7 µg

Le 28-9-60 : l'indice hormonal à la 24me heure, soit 2,59 %, se décompose en :
2,30 % extractible par le butanol
0,29 % non extractible par le butanol.

Le 2-11-61 : l'indice hormonal est de 0,11.

— *Détermination du taux de FSH :* 3 fois taux inférieur à 5 unités souris.

Donc : le diagnostic de N.H.H. est porté sur:
- le retard de croissance très net,
- l'association d'insuffisance nette des autres stimulines, ACTH, TSH, FSH.

En octobre 1960, un traitement est institué avec :
- ACTH : 50 u. une fois par semaine,
- Hydrocortisone : 10 mg/jour,
- Thyroxine : 5 gouttes/jour.

pendant 6 mois.

Amélioration de l'état psychique, de l'appétit ; mais faible modification de la croissance ; les examens pratiqués à la suite de ce traitement en octobre 1961 sont peu modifiés par rapport aux précédents (cf. résultats cités).

Novembre-décembre 1961 :

DÉBUT DU TRAITEMENT PAR STH
BILANS DE L'AZOTE, DU CALCIUM, DU PHOSPHORE, DU SODIUM, DU POTASSIUM - RÉSULTATS

1) *Bilan azoté :* réalisé comme pour le précédent par la technique de Reinfeinstein.

- Le bilan porte sur 3 périodes témoins de 6 jours avant le traitement ; 3 périodes sous hormone hypophysaire ; 3 périodes témoins enfin.

- Pendant la période II : l'enfant reçoit 4 mg Hormone de Croissance Humaine/jour (hormone préparée par RABEN).

- Résultats : le bilan se positive nettement pendant l'administration d'hormone passant de 0,90 g à 2,71 g en moyenne par 24 h.

2) *Bilan calcique :* même technique, même durée, même quantité d'hormone : le bilan calcique n'est pas modifié : l'élimination fécale reste identique, mais la *calciurie s'accroît* pendant l'administration d'hormone (de 68 mg en moyenne par jour à 105 mg) pour tomber en-

suite au-dessous du taux initial (39 mg/24 h) après l'arrêt de l'hormonothérapie.

Au cours de ce bilan calcique : 4 perfusions calciques I.V. de 3 heures à la dose de 250 mg de calcium ont été effectuées avant traitement et au cours du traitement. L'accroissement de la calciurie par perfusion calcique est, avant traitement, de 26 % de la dose injectée et à la fin du traitement de 31 %.

3) *Bilan du phosphore :* se positive largement sous hormonothérapie par diminution de la phosphaturie ; la phosphatémie reste identique. L'élimination fécale est inchangée.

4) *Les bilans du sodium et du potassium* sont peu modifiés.

5) Etude, enfin, de l'élimination urinaire quotidienne des 17 *OHCS* et de la *sécrétion surrénale en hydrocortisone.*

— 17 OHCS (méthode de Gleen et Nelson) :

- 0,73 mg avant traitement.
- 0,48 mg pendant l'administration d'Hormone de Croissance Humaine.
- 1,11 mg après l'arrêt du traitement.

— *Sécrétion surrénale en hydrocortisone :* (mesurée par dilution isotopique après injection de cortisone 4 C14) :

- 0,45 mg/24 h le 18me jour du traitement.
- 1,45 mg le 26me jour après l'arrêt du traitement.

Traitement : 4 mg Hormone de Croissance Humaine 3 fois par semaine + 5 cg d'extrait thyroïdien par jour pendant 1 mois à partir du 23 décembre 1961 ; traitement encore suivi à l'heure actuelle. L'enfant recevait déjà de l'extrait thyroïdien depuis le mois de juin.

Résultats sur la croissance : 1) *Tableau avant traitement par Hormone de Croissance Humaine :*

Dates	Taille	Poids	
Janv. 54	102 cm	16 kg	
Mars 56	107 cm	17,7 kg	
Févr. 57	111 cm	18,4 kg	
Mars 58	114,5 cm	21 kg	
Mai 59	118 cm	21,6 kg	Extraits
Juin 60	121 cm	22,4 kg	thyroïdiens
			ACTH
Sept. 60	121 cm	22,9 kg	Hydro-
Juin 61	123,5 cm	24,100 kg	cortisone
			Thyroxine (6 mois)

2) *Tableau de la croissance sous traitement :*

Dates	Taille	Poids	
Novembre 1961	125 cm	25 kg	*Bilan :* 18 jours d'Hormone Somatotrope Humaine : 4 mg/24 h.
23 décembre 1961..	126 cm		Hormone de Croissance Humaine : 4 mg. 3 fois par semaine.
23 février 1962	126,5 cm	27,600 kg	
28 mai 1962.....	128,5 cm		Hormone de Croissance Humaine : 4 mg 3 fois par semaine plus 5 cg d'extraits thyroïdiens.

Donc : Croissance de 3,5 *cm en 6 mois,* alors qu'il n'avait grandi que de 2,5 cm dans les 12 mois précédant le traitement. Comme dans l'observation précédente et la plupart des observations, l'enfant a grandi considérablement plus rapidement au début du traitement pendant la période des bilans de 18 jours (1 cm en 1 mois).

On a noté une amélioration de l'appétit, et l'enfant est plus vif depuis le début du traitement. Pas de modifications des O.G.E. Croissance pondérale normale.

C - 3me OBSERVATION

Enfant C.S., né le 15 janvier 1946.

	Age chronologique	Age statural	Age osseux	Poids	Organes génitaux externes	Segment inférieur
Juin 1956	10 ans 6 mois	5 ans 6 mois	6 ans		Infantiles	
Févr. 1958	12 ans 1 mois	6 ans 9 mois	7-8 ans		Infantiles	59,5 cm
Juin 1958	12 ans 5 mois	118,3 cm	7-8 ans	21.600	Infantiles	60,5 cm
Sept. 1958	12 ans 8 mois	119,6 cm		22.600	Infantiles	62 cm
Mars 1959	13 ans 2 mois	122,5 cm	9 ans	22.500	Infantiles	63 cm
Avril 1960	14 ans 3 mois	126,2 cm		25.300	Infantiles	66 cm
Sept. 1961	15 ans 8 mois	128,5 cm		30.200	Infantiles	66 cm

Antécédents héréditaires : tuberculose paternelle et maternelle, pas de retards de croissance familiaux.

Grossesse pendant la convalescence de la tuberculose. Accouchement difficile ; cyanose ; réanimation. Développement normal jusqu'à l'âge de 5 ans : 1 an : 0,73 cm = 11 mois N
2 ans : 0,84 cm = 24 mois N

A l'âge de 4 ans à signaler une importante réaction vaccinale au TAB : hyperthermie.

A partir de l'*âge de 5 ans : arrêt de la croissance :* l'enfant grandit seulement de 12 cm en 5 ans 1/2. (98 cm à 5 ans - 110 cm à 10 ans et 6 mois). On note une lenteur intellectuelle et de la paresse. Existence d'une ectopie testiculaire corrigée par l'administration de Gonadotrophines.

A reçu en 1956 (10 ans) des extraits thyroïdiens pendant 6 mois : grandit de 6,5 cm en 1 an et 8 mois, l'âge osseux augmente de 1 an dans le même temps.

Vu pour la première fois *dans le service* en *février* 1958 (12 ans 1 mois) : l'examen clinique montre l'existence d'un retard staturo-pondéral de type hypophysaire (taille de 5 ans IOM - Age osseux de 7-8 ans - Morphologie de 10 ans - Age mental de 11 ans - Lenteur et paresse - Oligurie - Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne...).

— Divers *examens* sont pratiqués :

- Calcémie : 97 mg - P : 36 mg
- Cholestérol : 1,5 mg/l
- EEG : rythme lent
- Q.I. : 0,90.
- F.O. normal
- Radios du crâne : normales.

— *Recherche d'une insuffisance en ACTH :*

- *Test de Kepler :* de base : 47 % - après TSH : 30 % - après ACTH : 100 %.

- Hypoglycémie provoquée :

	Avant	Après 20'	40'	60'	90'	120'
1/20 unité d'Insuline/kg	0,76 g/l	0,50 g/l	0,56 g/l	0,70 g/l	0,70 g/l	0,76 g/l

- Corticoïdes : 17 CS : 2 mg/24 h - 2,2 mg 17 KGS : 0,4 mg/24 h - 1 mg (NORYMBERSKI)

- Corticoïdes cétogéniques : 17 OHCS : 1,86 mg/24 h - 0,74 mg (GLEEN-NELSON)

— *Recherche d'une insuffisance en TSH :*

Fixation globale			Elimination urinaire		Radioactivité du sérum/litre		Iode protéique du sérum
6 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	% dose	Fraction protéique	
13 %	32 %	31 %	52,13 %	57,33 %	0,96	28,1 %	5,1 µg

— *Recherche d'une insuffisance en FSH :*

Taux inférieur à 5 unités souris (2 examens).

L'enfant est alors mis au traitement suivant:
Extraits thyroïdiens : 0,05 cg/jour
ACTH : 12 injections
Ermalone : 48 jours.

En effet, le diagnostic n'avait encore pu être déterminé avec précision ; seule une oligurie avec diminution des corticoïdes plaidait en faveur d'un élément hypothalamo-hypophysaire dans ce syndrome.

Résultats du traitement : Croissance (voir les courbes de début) - Amélioration de l'appétit et de la lenteur d'esprit de l'enfant.

II - *Nouvel examen en février* 1962 :

DÉBUT DU TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE - BILANS

— *Examen clinique :* Age chronologique : 16 ans 1 mois - Taille : 128,5 cm - Poids : 29,7 kg - Segment inférieur : 67 cm - Impubérisme total - Facies typique de nanisme hypophysaire.

— *Recherche d'une insuffisance en FSH :*
2 examens taux inférieur à 5 unités souris.

— *Recherche d'une insuffisance en ACTH :*
- Test de Kepler : de base : 15 % - sous ACTH : 100 %.
- Test à l'*insuline :* (1/10 u./kg après 6 jours d'ACTH).

Glycémie					
Avant Insuline	20' après	40' après	60' après	90' après	120' après
0,61 g ‰	0.22 g ‰	0,30 g ‰	0,43 g ‰	0,61 g ‰	0,64 g ‰

- 17 *hydroxy plasmatiques :*

		Normal
Avant Insuline	4,4 µg pour 100 cc de plasma	16 µg
30' après	4,2 µg pour 100 cc de plasma	16 µg
60' après	9,6 µg pour 100 cc de plasma	16 µg
90' après	< 2 µg pour 100 cc de plasma	16 µg

- Dosage des *catecholamines* au cours d'une hypoglycémie provoquée :

Adrénaline : avant insuline : 0,0007/m. - après insuline : 0,024/m.

Noradrenaline : avant insuline : 0,002/m. - après insuline : 0,018/m.

- *Corticoïdes urinaires* sur urines de 24 h :

Dates	Diurèse	Dosage 17 cétostéroïdes	Corticoïdes cétogéniques
4-5-1962	215 cc	1,2 mg/24 h	1,4 mg/24 h
5-5-1962	810 cc	1,1 mg/24 h	5,9 mg/24 h
6-5-1962	1 015 cc	2,4 mg/24 h	10,5 mg/24 h

- 17 *hydroxy corticoïdes urinaires* sur urines de 24 h avant et après l'*épreuve au metopyron :*

Dates	Diurèse	17 OHCS urinaires : mg/24 h.	Normal
Avant Métopyron	400 cc 1 100 cc	0,32 mg/24 h 0,4 mg/24 h	0,25-2,5 mg/24 h
Pendant Métopyron ...	1 190 cc	moins de 0,01 mg/24 h	
Après Métopyron	600 cc	1,1 mg/24 h	

III - Le *diagnostic* posé est donc bien celui d'un nanisme hypothalamohypophysaire, idiopathique, avec insuffisance globale des stimulines hypophysaires : ACTH, TSH, FSH et bien entendu hormone de croissance.

L'enfant est alors mis au *traitement par* l'Hormone de Croissance Humaine :

— Pendant une période de 18 jours pour les bilans : mai 62. Dose : 4 mg/24 h.

— Puis à partir du 26 juin 1962 l'enfant reçoit une dose de : 4 mg deux fois par semaine.

- *Les résultats sur les bilans* sont mentionnés dans un chapitre ultérieur.

- *Les résultats sur la croissance :*

Bilans : 18 jours Hormone de Croissance Humaine : 72 mg - Février 62 : 16 ans, 1 m : 128,5 cm - 29,700 kg.

Traitement de 4 mg deux fois/semaine - 28 juin : 16 ans, 5 m : 130 cm - 31,100 kg - 28 août : 16 ans, 7 m. : 131 cm - 32,300 kg

L'enfant a donc grandi surtout dans les suites immédiates des bilans (1.5 cm en 3 mois) ;

puis lors du traitement de 2 mois à domicile avec des doses normales d'Hormone de Croissance Humaine : il a grandi de 1 cm soit 2,5 cm en 5 mois.

D - Etude des Bilans

Dans le cadre de la présentation des trois observations cliniques, nous abordons maintenaint l'*étude des bilans pratiqués :* méthode et résultats pour les 2 dernières observations.

1) *Méthode* utilisée pour pratiquer les différents bilans :

La méthode utilisée fut celle codifiée par Reifenstein (55) en 1945 avec cependant quelques modifications rendues nécessaires par les conditions de travail ; il semble intéressant de rapporter les détails techniques mis au point après une longue période de tâtonnements.

Les méthodes de dosage sont les suivantes :

a) *Dans les urines :* nous avons utilisé les techniques classiques sur urines préalablement acidifiées à l'acide chlorhydrique.

— Calcium : titration par compleximéttrie à l'E.D.T.A. en utilisant comme indicateur la calcéine (après précipitation du magnésium par l'hydroxyquinoléine).

— Phosphore : technique de Fiske et Subbarow (lecture colorimétrique après formation de phospho-molybdate d'ammonium).

— Azote : minéralisation sulfurique et dosage colorimétrique par le réactif de Nessler.

— Na et K : photomètre à flamme.

Les dosages effectués sur les selles émises chaque jour sont totalement inutiles étant donné la lenteur et surtout l'irrégularité du transit intestinal. Il est absolument nécessaire de procéder par périodes métaboliques de 5 à 6 jours au minimum avec marquage du début et de la fin de la période par l'administration d'une capsule de 0,25 g de Carmin ; les premières selles colorées en rouge font partie de la période. Les selles doivent être conservées dans des récipients de matière plastique décalcifiés que l'on stocke dans un congélateur permettant d'atteindre une température de — 10° à — 15°. Il faut en effet que la congélation soit complète afin d'éviter une fermentation qui libérerait de l'ammoniaque et serait donc une cause de pertes d'azote.

Lorsque toutes les selles d'une ou plusieurs périodes sont recueillies, on procède à l'homogénéisation mécanique par un mixer et l'on effectue ensuite la minéralisation d'un aliquot déterminé par pesée.

Pour le dosage d'*azote :* on procède à une minéralisation sulfurique avec catalyseur de Dumazert et l'on titre colorimétriquement par le réactif de Nessler, de la même manière que pour les urines.

Pour le *calcium* et le *phosphore* la minéralisation s'effectue au four à moufle par chauffage à 500° ou 600° pendant 24 à 36 h. La poudre blanche obtenue est reprise par l'acide chlorhydrique 3 N et le calcium est dosé par compleximéttrie, le phosphore par réaction molybdique.

Le *sodium* et le *potassium* enfin sont extraits des selles homogénéisées par l'acide nitrique normal puis dosés au photomètre à flamme.

c) *Dans les aliments :*

Trois méthodes peuvent être utilisées ; nous décrivons seulement celle que nous considérons comme la meilleure et que nous avons utilisée dans cette étude : l'homogénéisation d'une proportion définie, la moitié en général de tous les aliments qu'a absorbés l'enfant. Cette méthode permet de fournir à l'enfant un régime suffisamment varié et attrayant beaucoup plus près des conditions physiologiques qu'un régime constant pour tous ses composants.

L'homogénéisation est plus difficile que pour les selles ; il faut employer successivement deux mixers, le deuxième plus puissant et agissant sur une quantité d'aliments plus réduite.

La minéralisation et les dosages sont effectués de la même manière que pour les selles. Il n'est pas tenu compte des boissons, l'enfant n'absorbant que de l'eau distillée légèrement aromatisée.

II) *Conduite du bilan :*

Une période préparatoire de stabilisation et d'adaptation au régime est tout d'abord nécessaire, en particulier pour le bilan azoté.

Puis les études sont faites par *périodes de 6 jours :*

Pour l'enfant J.C.L. :

3 périodes de 6 jours avant Hormone de Croissance Humaine.

3 périodes de 6 jours sous Hormone de Croissance Humaine : 4 mg/24 h.

3 périodes de 6 jours après Hormone de Croissance Humaine.

Pour l'enfant G.S. :

2 périodes de 6 jours avant Hormone de

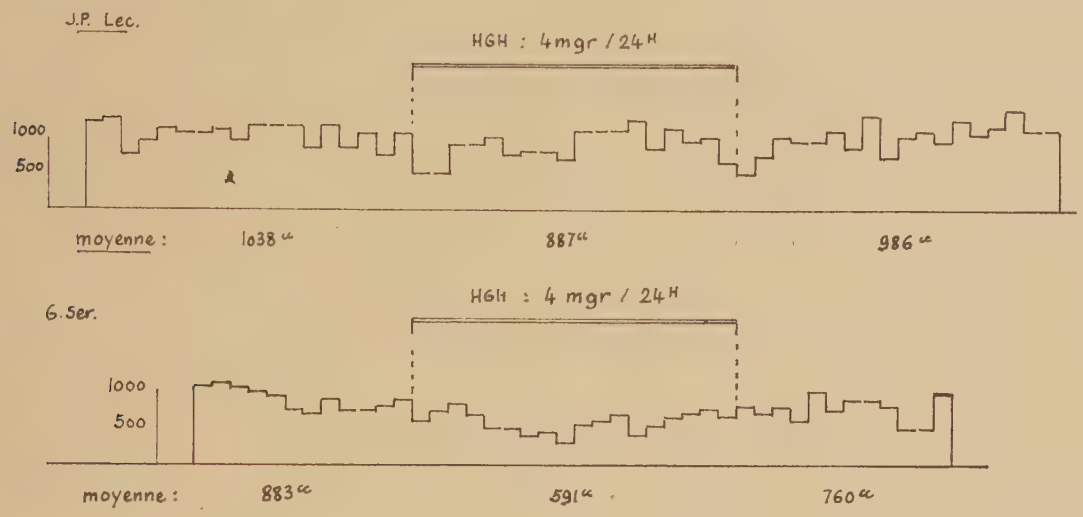
Croissance Humaine.

3 périodes de 6 jours sous Hormone de Croissance Humaine : 4 mg/24 h.

2 périodes de 6 jours après Hormone de Croissance Humaine.

III - *Résultats des bilans :*

Ils ont permis tout d'abord l'étude des *variations de la diurèse sous Hormone de Croissance Humaine* (cf. *tableau I*), montrant que la diurèse subit un abaissement incontestable



Variations de la diurèse sous l'influence de l'HGH

TABLEAU I

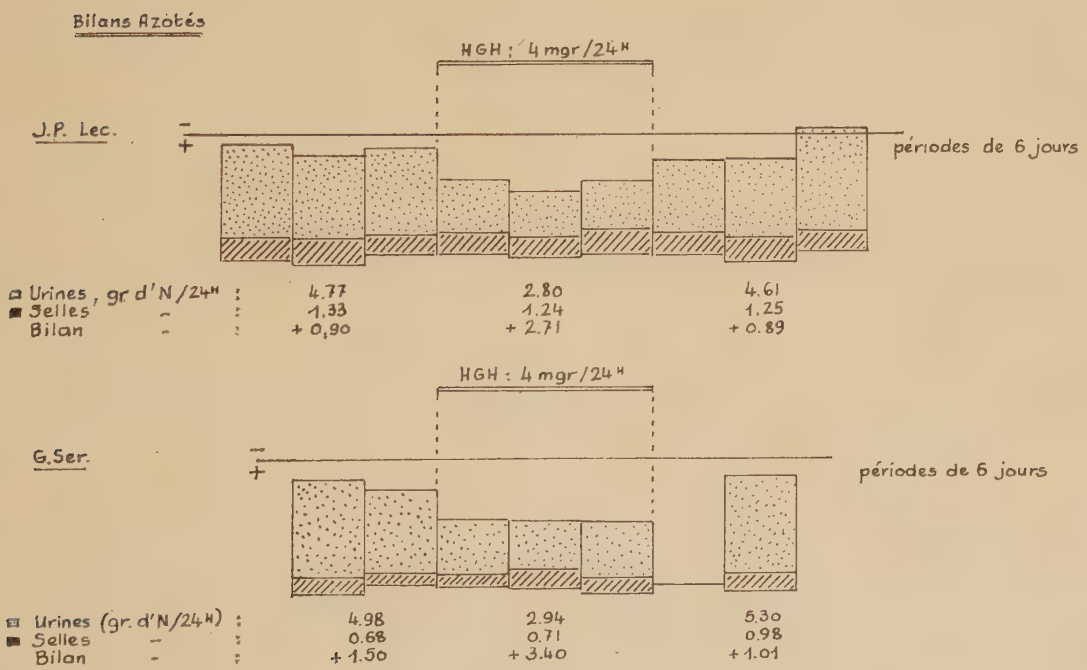
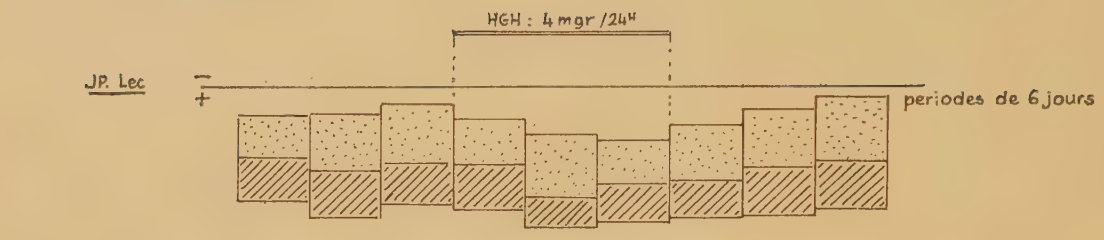
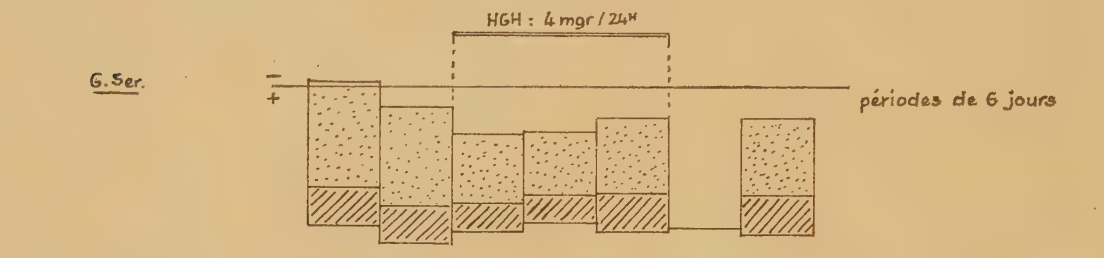


TABLEAU II

Bilans du Phosphore

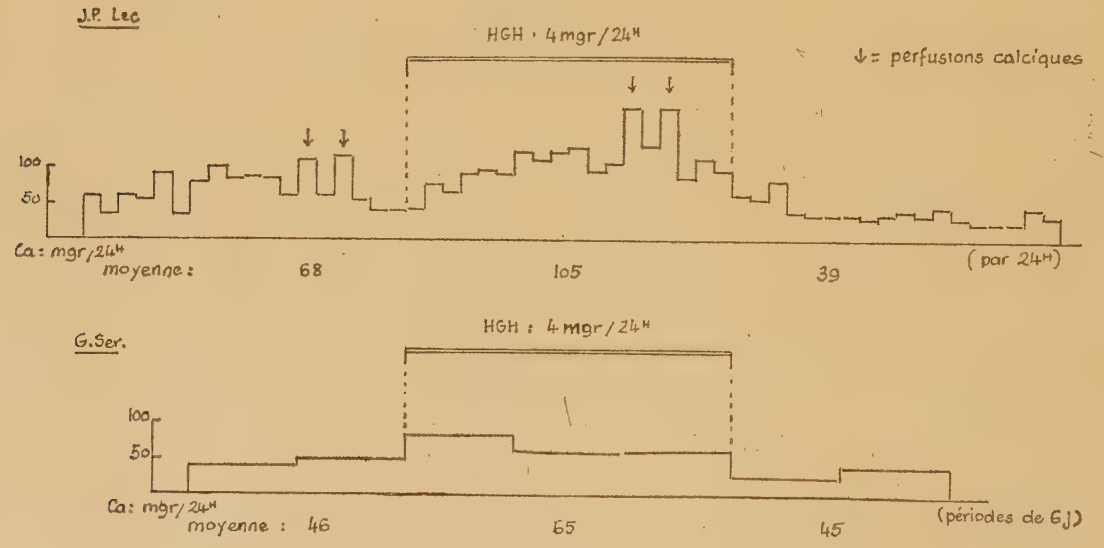


Urines (mgr de P/24H) :	294	267	343
Selles – :	245	232	233
Bilan – :	+ 132	+240	+ 129



Urines (mgr de P/24H) :	560	380	418
Selles – :	218	177	212
Bilan – :	+40	+ 233	+ 185

TABLEAU III



Variations de la calciurie sous l'influence de l'HGH

TABLEAU IV

sous l'influence de ce traitement sans cependant de variations dans l'élimination du ClNa. Ce résultat ne concorde pas avec celui de la plupart des auteurs qui, par contre, signalent une rétention accrue de ClNa sous l'influence de l'Hormone de Croissance Humaine. Il est difficile de conclure à ce sujet.

Enfant J.C.L. : en moyenne 36 jours sans

traitement : 1 012 cc - en moyenne 18 jours sous Hormone de Croissance Humaine : 887 cc - ce qui traduit un abaissement de la diurèse de 14 %.

Enfant G.S. : en moyenne 24 jours sans traitement : 821 cc - en moyenne 18 jours sous Hormone de Croissance Humaine : 591 cc - ce qui traduit un abaissement de la diurèse de 28 %.

Enfant B.V.W. : en moyenne 6 jours sans traitement : 856 cc - en moyenne 6 jours sous Hormone de Croissance Humaine : 628 cc - ce qui traduit un abaissement de la diurèse de 27 %.

— *Etude des bilans azotés* (*cf. tableau II*) montrant une rétention indiscutable d'azote sous l'influence de l'Hormone de Croissance Humaine, résultat que nous discuterons plus loin.

— *Etude des bilans du phosphore* (cf. *tableau III*) montrant de la même façon une indiscutable rétention. Nous discuterons de même ces résultats au cours de cet article.

— *Etude des bilans calciques enfin* (cf. *tableaux IV et V*) montrant une augmentation de la calciurie sans modification de l'excrétion fécale.

Dans l'observation n° 2 : Enfant J.P.L. : des perfusions calciques sont pratiquées par voie I.V. avant Hormone de Croissance Humaine et sous traitement par l'Hormone de Croissance Humaine. Dans ce cas, l'accroissement de la calciurie est avant traitement de 26 % de la dose injectée et à la fin du traitement de 31 %. Ces résultats seront discutés par la suite.

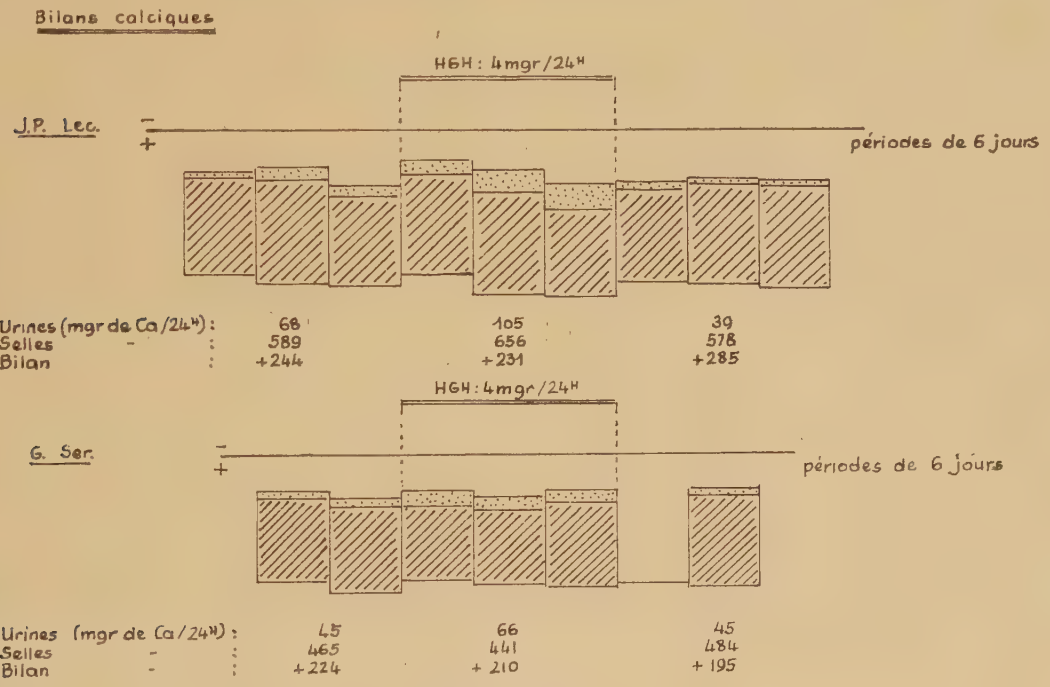


TABLEAU V

II — Observations de nanisme hypophysaire traité par H G H, publiées jusqu'alors

I - Garçon de 17 ans. F. H. : observation publiée par Raben (53) (*New England Journal of Medicine* - 266 - January 1962).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 17 ans.

Age statural : 8 ans 1/2.

Age osseux : 7 ans.

Développement sexuel : aucun.

Intelligence : normale.

I 131 - PBI : 7,9 %/24 h 3,3 µg/100 ml.

17 cetos - 17 hydroxy : 2,4 mg/24 h - 1,0 mg/24 h.

— *Traitements antérieurs :*

Thyroïde : 120 mg/jour pendant 8 mois.
Cortisone : 15 mg/jour pendant 8 mois.

Grandit seulement de 2 cm en un an.

Age osseux augmente de un an.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance humaine :*

Doses :

2 mg 3 fois par semaine pendant 2 ans.
3 mg 3 f. par semaine pendant 6 mois.

Résultats sur les bilans :

Azote	PH	K	NA	CA
+	+	+	±	+

Augmentation des taux sanguins de phosphore et de phosphatase alcaline ; pendant le traitement au long cours : pas de modification de la glycémie.

Résultats sur la croissance :

5,7 cm les 6 premiers mois.
3.8 cm les 6 mois suivants.
3,1 cm les 6 mois suivants.
2,7 cm les 6 mois suivants.
3 cm les 6 derniers mois malgré une augmentation d'Hormone de Croissance Humaine à 3 mg : 3 fois par semaine.

Croissance globale de 20,3 cm en 30 mois.
Croissance par mois : 0,68 cm environ.
Age osseux : passe de 8 ans à 10 ans.
Croissance pondérale : le poids passe de 29 à 40 kg soit en moyenne une augmentation de 4 kg tous les 6 mois.

— *Traitements associés au traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Thyroïde : 120 mg/jour.
Cortisone : 15 mg/jour.

Enfin, quand après 30 mois de traitement le sujet a atteint une taille de 149,7 cm, ce qui est une taille à peu près normale pour la puberté, le sujet reçoit alors : 30 mg I.M. de Propionate de testosterone toutes les 2 semaines, en continuant le traitement précédent.

II - Fille de 16 ans. L. S. : observation publiée par Raben (53) (*New England Journal of Medicine* - 266 - January 1962).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 16 ans.
Age statural : 10 ans.
Age osseux : 10 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : normale.
P B I : 3,2 µg/100 ml.
17 cetos - 17 hydroxy : 1,2 mg/24 h - 2,6 mg/24 h.

— *Traitements antérieurs :*

Thyroïde : 180 mg/jour pendant 7 mois.
Cortisone : 15 mg/jour pendant 7 mois.

Croissance de 1,9 cm en un an seulement.
Pas d'augmentation de l'âge osseux.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Doses :

2 mg Hormone de Croissance Humaine 3 fois par semaine pendant 6 mois.
4 mg 3 f. par semaine pendant 15 mois.
Associé à thyroïde et cortisone.

Résultats sur les bilans :

Azote	PH	K	NA	CA
+	+	+	±	+

Comme dans l'autre observation : augmentation des taux sanguins de phosphore et de phosphatases alcalines ; pas de modification de la glycémie.

Résultats sur la croissance :

6,6 cm les 6 premiers mois.
8,1 cm les 15 derniers mois. On note donc comme dans l'observation précédente une augmentation beaucoup plus rapide de la croissance pendant les 6 premiers mois, malgré des doses plus faibles.

Croissance globale : 13,6 cm.
Croissance par mois : 0,61 cm environ.
Age osseux : inchangé.
Croissance pondérale : le poids passe de 47 à 57 kg soit une augmentation de 3 kg environ tous les 6 mois.

— *Traitements associés au traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Thyroïde : 180 mg par jour.
Cortisone : 15 mg par jour.

Enfin quand, après 18 mois de traitement, la malade atteint la taille de 148,3 cm et l'âge de 17 ans 1/2, un traitement à base de Diethylstilbestrol : 0,1 mg/jour fut institué, et cette dose d'œstrogène fut augmentée progressivement.

III - Garçon de 17 ans. G.H. : observation publiée par Raben (53) (*New England Journal of Medicine* - 266 - January 1962).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 17 ans.
Age statural : 8 ans.
Age osseux : 12 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : plutôt supérieure à la N.
I 131 - PBI : 14,1 %/24 h - 3,2 µg/100 ml.
17 cetos : 3,5 mg/24 h.

— *Traitements antérieurs :*

Thyroïde : 120 mg/jour pendant 18 mois.

Cortisone : 15 mg/jour pendant 18 mois.
Croissance pratiquement nulle.

Mais l'âge osseux passe de 9 à 12 ans sous l'influence de ce traitement.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* :

Doses :

2 mg 3 fois par semaine pendant 12 mois.
2 mg 4 fois par semaine pendant 8 mois.
3 mg 3 fois par semaine pendant 31 mois.
Traitement associé : thyroïde et cortisone.

Résultats sur les bilans :

Résultats identiques aux deux observations précédentes.

Résultats sur la croissance :

6 cm pendant les 12 premiers mois.
6 cm pendant les 12 mois suivants.
4,5 cm pendant les 12 mois suivants.
5,3 cm pendant les 15 derniers mois.
Croissance globale : 23,4 cm en 51 mois.
Croissance par mois : 0,46 cm environ.

Age osseux : passe de 12 à 13 ans seulement malgré l'association thyroïde et Hormone de Croissance Humaine.

Croissance pondérale : le poids passe de 34 à 43,5 kg seulement.

— *Traitements associés au traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*
Thyroïde : 120 mg/jour.
Cortisone : 15 mg/jour.

Enfin après 39 mois de traitement, quand le sujet eut atteint une taille de 146 cm et un âge de 20 ans et 8 mois, il reçoit Testosterone cyclopentylpropionate : 10 mg toutes les 2 semaines pendant 3 mois, dose augmentée à 30 mg les 6 mois suivants et enfin actuellement il reçoit 60 mg. Aucun signe de virilisation.

IV et IV bis - Fille de 11 ans 1/2 : observation publiée par Hutchings (30) - Escamilla. (*Journal of clinical endocrinology and metabolism :* June 1961-21).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 11 ans 5/12.
Age statural : 6 ans (113 cm).
Age osseux : 9 ans.
Intelligence : normale.
I 131 - PBI : 17,4 % - 7,1 µg/100 ml.
BEI : 4,0 mg.
17 cetos et 17 hydroxy : taux peu élevés.

— *Traitements antérieurs :*
L thyroxine pendant 2 ans 1/2.

Pratiquement pas d'accélération de la croissance. Mais l'âge osseux passe de 4 ans 1/2 à 9 ans.

A signaler que, dans ce cas, le début du ralentissement de la croissance avait été constaté à l'âge de 6 mois, à la suite d'une encéphalite.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (préparée suivant le procédé de Li) :

Doses :

2,5 mg par jour pendant 2 mois.
5 mg par jour pendant 2 mois.
2.5 mg/2 jours pendant 2 mois.
5 mg/2 jours pendant 3 mois.
2,5 mg/jour pendant 3 mois.

Puis 3 mois arrêt de l'Hormone de Croissance Humaine et injections de Placebos.

Enfin pendant 4 mois arrêt total et étude de la croissance.

Résultats sur les bilans :

Azote - PH - K - NA : Bilans +.

Hypercalciurie au début puis rétention calcique.

Chute de l'urée sanguine.

Augmentation des phosphatases alcalines.

Augmentation de l'excrétion urinaire des 17 cetos et des 17 hydroxy.

Résultats sur la croissance :

Février 1958 : début du traitement : 11 ans 5/12 : 113 cm.

Février 1959 : fin du traitement : 12 ans 7/12 : 125 cm.

Septembre 1959 : sans traitement : 13 ans 2/12 : 126 cm.

Donc : croissance globale de 11 *cm en un an* - Croissance par mois de 1 cm environ.

Age osseux augmente seulement d'un an.

Croissance pondérale : l'augmentation de poids est importante : 7 kg en un an.

Traitement très bien supporté.

Au congrès de Lisbonne, Hutchings (31) a signalé que depuis cette dernière publication, la fillette a été traitée encore dans les mêmes conditions pendant 21 mois soit 35 *mois de traitement : croissance* globale de 25 *cm.*

Puis pendant 7 mois de contrôle : croissance de 2 cm seulement.

Par ailleurs, il aurait traité de même un autre nanisme hypophysaire.

Pendant 32 *mois de traitement : croissance de 21 cm.*

Les doses injectées allaient de 1 à 4 mg 3 fois par semaine.

Ces deux observations détaillées doivent paraître prochainement, nous ne pouvons que citer les résultats globaux.

V - Garçon de 3 ans 10/12 : observation publiée par Shepard (60). (*A.M. A. Journal of Diseases of Children* - January 1960. Vol. 99).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 3 ans 10/12.
Age statural : 16 mois.
Age osseux : 2 ans.
Développement intellectuel : normal.
I 131 - PBI : 14,9 %/24 h - 4,6 µg/100 ml.
17 OHCS : 0,7 et 0 mg/24 h.

C'est un enfant japonais présentant un nanisme hypophysaire idiopathique, dont le début remontait à l'âge de 6 mois.

— *Traitement antérieur :*

Triiodothyronine : 50 µg par jour pendant 5 mois.

Aucun effet sur la croissance, mais l'âge osseux augmente de 6 mois pendant cette période de traitement.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (préparée par Raben) :

Doses :

5 mg par jour pendant 15 j. (balances).
2 mg par jour pendant 2 mois.
3 mg par jour pendant 11 mois.

Pas de traitement associé.

Action sur les bilans :

Azote - PH - K : bilans très positifs.

Ca : étude faite uniquement sur l'excrétion du calcium par les selles : nette diminution de cette excrétion permettant une balance positive.

Chute de l'urée, du calcium et du phosphore sanguin.

Augmentation de la glycémie.

Augmentation des acides gras non estérifiés du plasma après la première semaine puis diminution. [id. Beck (6)].

Action sur la croissance :

Le sujet grandit de 1 cm par mois pendans les 8 premiers mois.

Le sujet grandit de 0,5 cm par mois pendant les 5 derniers mois de traitement.

Croissance globale : 10,5 cm en 13 mois.

Comme dans les observations précédentes, la croissance du sujet est nettement accélérée dans les premiers mois de traitement malgré une dose moins importante d'Hormone de Croissance Humaine.

Age osseux : pas d'amélioration au cours de ce traitement.

Croissance pondérale : au cours de la balance l'auteur constate que la prise de poids réelle correspond à la prise de poids théorique calculée à partir de la balance azotée. En principe le gain de poids doit être de 33 g par gramme d'azote retenu, ce qui dans ce cas, pour 17,6 g d'azote retenu, devait être un gain de poids de 580,8 g ; or l'enfant présentait un gain de poids de 550 g au cours de la balance.

Le traitement à l'Hormone de Croissance Humaine a été très bien supporté.

VI - Garçon de 9 ans 8/12 : observation publiée par Shepard (61). (*A.M.A. journal of Diseases of Children* - 1961 - Vol. 102).

Nanisme hypophysaire idiopathique sur lequel nous possèdons peu de renseignements diagnostiques. Le traitement et les résultats sont cités avec l'observation suivante.

VII - Garçon de 9 ans 4/12 : observation publiée par Shepard (idem.) (61).

Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (dans les 2 cas) :

Perfusion I.V. d'Hormone de Croissance Humaine (4 et 2 mg) 1 fois/sem./1 mois.

3 mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour I.M. pendant 3 mois.

3 mois d'arrêt.

3 mois : 6 mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour (2 semaines Hormone de Croissance Humaine - 2 semaines 0).

Résultats sur la croissance :

Aucun résultat par perfusion I.V.

La croissance, pendant la dernière période avec essai de traitement pendant 2 semaines avec arrêt 2 semaines, solution préconisée avec succès par Henneman, a été considérablement plus faible que la croissance de la période précédente.

Tableau des résultats obtenus par l'auteur pendant les 3 mois de traitement avec 3 mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour dans les 3 cas cités.

Age chronologique	Age osseux	Augment. Ht normale		Augment. Ht		Durée
		pr. âge ch.	pr. âge osseux	avant HGH	après HGH	
3 ans 10/12	2 ans	0,55 cm/m	0,77 cm/m	0,37 cm/m	0,83 cm/m	13 mois
9 ans 8/12	5 ans	0,4 cm/m	0,51 cm/m	0,4 cm/m	1,3 cm/m	3 mois
9 ans 4/12	4 ans	0,4 cm/m	0,55 cm/m	0,15 cm/m	1,3 cm/m	3 mois

VIII - Garçon de 5 ans 9/12. R. S. : observation publiée par Prader (48). (*Colloquio Europeo de Endocrinologia* - Mai 1961 - Playa de Aro - España).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 5 ans 9/12.
Age statural : 2 ans.
Age osseux : 2 ans.

Début du nanisme à l'âge de 2 ans : craniopharyngiome opéré à cet âge. Insuffisance hypophysaire *globale*.

— *Traitements antérieurs :*
Thyroïde : 30-60 mg par jour.
Cortancyl : 2,5-5 mg par jour.
Durabolin : 0,9 mg/kg/j.
Dianabol : 0,05 mg/kg/j.

Cette association, maintenue pendant 3 ans, n'a pratiquement pas amélioré la croissance ; l'auteur en conclut que l'action anabolisante des dérivés de la testosterone exige une activité hypophysaire minimum.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (préparée par Raben) :
3 mg 2 fois par semaine pendant 8 mois.
Plus le traitement précédent associé.

Résultats sur les bilans :
Bilan azoté très positif.
Surtout correction de la tolérance anormale à l'insuline constatée chez ce malade et qui n'avait pu être réduite par le traitement précédent.

Résultats sur la croissance :
Croissance de 1 cm par mois.
Croissance pondérale : baisse initiale du poids suivie bientôt d'un retour à la normale (différent des autres auteurs).

— *Traitements associés au traitement à l'Hormone de Croissance Humaine :*
Traitement antérieur à l'Hormone de Croissance Humaine continué en association aux mêmes doses que précédemment.

IX - Garçon de 13 ans 6/12. H.B.K. : observation publiée par Prader (48). (Colloquio Europeo de Endocrinologia - Playa de Aro - Mai 1961).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 13 ans 6/12.
Age statural : 5 ans.
Age osseux : 5 ans.
Insuffisance surrénalienne : importante.
Insuffisance thyroïdienne : douteuse.
Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitements antérieurs :*
Thyroïde : 30 mg par jour.
Cortisone : 18 mg par jour.
Durabolin : 1,52 mg/kg/j et Dianabol : 0,05 mg/kg/j pendant 18 mois.
Aucun résultat valable sur la croissance.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (Raben) :

Doses :
4 mg 2 fois par semaine pendant 4 mois.

Résultats sur les bilans :
Bilan azoté très positif.
Correction de la courbe anormale de tolérance à l'insuline.

Résultats sur la croissance :
Augmentation de 1 cm par mois.
Croissance pondérale peu marquée ; beaucoup moins importante que la croissance staturale.

X - Fille de 14 ans. S.M. : observation publiée par Henneman (25). (*Journal of clinical investigation* - Vol. 39 - N° 8 - August 1960).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 14 ans.
Age statural : 8 ans 1/2.
Age osseux : 8,75 ans.
Développement sexuel : aucun.
Insuffisance TSH : importante.
Insuffisance ACTH : 17 cetos : 0,3 mg/24 h - 17 OHCS : 1,6 mg/24 h.

Début du ralentissement de la croissance à l'âge de 3 ans. A 7 ans 1/2 ablation d'un cranio-pharyngiome, et l'enfant est vue à l'âge de 14 ans avec une insuffisance hypophysaire globale et un diabète insipide.

— *Traitement antérieur :*
Triiodothyronine : 75 µg par jour pendant 1 mois.
Pas de résultats importants.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Doses :
2 mg par jour pendant 9 mois avec traitement à base de cortisone - thyroïde - Pitressine.

Résultats sur les bilans :
Rétention d'N - PH - Ca (la rétention de Ca persiste après l'arrêt d'Hormone de Croissance Humaine).
Baisse du taux d'urée sanguine.
Augmentation des taux sanguins de P et de Ca.
Diminution de la créatinine urinaire.

Résultats sur la croissance :
Taux normal de croissance pour l'âge osseux : 0,46 cm/m.
Taux de croissance avant le traitement

par Hormone de Croissance Humaine : 0,21 cm/m.

Taux de croissance pendant le traitement par Hormone de Croissance Humaine : 0,35 cm/m.

Croissance globale : 3,1 cm.

Age osseux : aucun changement malgré l'association au traitement thyroïdien.

Croissance pondérale : contrairement à l'observation précédente l'auteur note une prise de poids, mais il existe une nette différence entre le calcul du poids théoriquement fixé à partir des balances, et la réelle prise de poids ; différence qui va en s'accentuant au cours du traitement prolongé.

L'auteur signale enfin l'apparition de *nausées,* vomissements, *céphalées,* hemianopsie bitemporale, élargissement de la selle turcique, au cours du traitement par l'Hormone de Croissance Humaine, ayant obligé à cesser très rapidement le traitement. Cet arrêt du traitement a d'ailleurs permit très rapidement la disparition des troubles.

— *Traitements associés :*

Thyroïde : 120 mg/jour.

Cortisone : 25 mg/jour.

Tannate de pitressine : 0,5 ml tous les 3 jours.

Rien à signaler de particulier au sujet de ce traitement.

X - Garçon de 15 ans. J.C. : observation publiée par Henneman (27), (id. ci-dessus).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 15 ans.
Age statural : 8 ans 1/2.
Age osseux : 6 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : normale.
Fonction thyroïdienne : normale.
17 OHCS : 0,6 mg/24 h.

Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitement antérieur :* aucun.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :* associé à la cortisone : 10 à 25 mg/jour.

Doses :

2 mg par jour pendant 7 mois.

2 mg/j : 2 semaines quot. et 2 semaines 0. pendant 5 mois.

Repos thérapeutique pendant 5 mois.

4 mg/j : 2 semaines quot et 2 semaines 0. pendant 20 mois.

Résultats sur les bilans :

L'auteur remarqua que la rétention d'azote obtenue par des injections quotidiennes d'Hormone de Croissance Humaine augmente pendant 3 à 5 jours, est maximum pendant 2 semaines, et diminue progressivement dans la 4me ou 5me semaine de traitement, et que d'autre part, d'autres constituants du protoplasme sont retenus dans des concentrations relatives, caractéristiques de la plupart des tissus : il mesure les métabolites intermédiaires dans les 3 phases successives de rétention :

— Pendant la première phase :

- Les acides gras non estérifiés du plasma augmentent 4 heures après l'injection d'Hormone de Croissance Humaine.
- Les concentrations d'acide citrique du sérum chez le sujet à jeun sont augmentées 4 h à 8 h après l'injection.
- L'excrétion urinaire de citrate et de corps cétoniques augmente de façon significative, 24 h après l'injection d'Hormone de Croissance Humaine.

— Pendant la deuxième phase (rétention maximum d'N) :

- Les acides gras non estérifiés du plasma augmentaient le 6me jour du traitement et restaient élevés pendant les 2 premières semaines du traitement.
- Les concentrations d'acide citrique du sérum et de citrate urinaire restaient élevées pendant ces 2 semaines.
- Les concentrations d'acide α ceto glutarique augmentaient le 6me jour du traitement et restaient à des taux élevés au cours des 2 premières semaines.
- L'excrétion urinaire par 24 h de corps cétoniques était de même élevée pendant la période de rétention maximum d'N.

— Pendant la dernière période (diminution de la rétention d'N) :

- Chute du taux sanguin des acides gras non estérifiés ; chute des taux sanguins et urinaires du citrate.
- Enfin une diminution de la tolérance au glucose était observée 12 jours après le début de l'administration d'Hormone de Croissance Humaine, persistante mais à des taux moins importants 30 jours après.

Nous reparlerons de ces constatations dans l'étude de l'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur le métabolisme des acides gras ; il est en effet intéressant de constater que les changements produits dans les taux de ces métabolites intermédiaires, et l'augmentation du taux des acides gras plasmatiques précèdent de 24 h en moyenne les modifications du métabolisme azoté.

L'étude d'Henneman est d'ailleurs une étude d'ensemble portant sur les 3 cas cités ici et

d'autres, et les résultats rapportés pour chaque observation sont valables pour les trois.

Résultats sur la croissance :

Taux normal de la croissance pour l'âge osseux : 0,48 cm/m.

Taux de croissance avant le traitement par Hormone de Croissance Humaine : 0,27 cm/m.

Taux de croissance pendant le traitement:
0,39 cm/m pdt 7 mois (2 mg par jour),
0,42 cm/m pdt 5 mois (2 mg : 2 semaines oui - 2 semaines 0),
0,10 cm/m pdt 5 mois (pas de traitement),
0,29 cm/m pdt 7 mois (4 mg : 2 semaines oui - 2 semaines 0),
0,75 cm/m pdt 7 mois (4 mg : 2 semaines oui - 2 semaines 0),
0,50 cm/m pdt 6 mois (4 mg : 2 semaines oui - 2 semaines 0),

Croissance globale pendant ces 37 mois (3 ans) : 15,6 cm.

L'âge osseux : qui augmentait de 0,2 mois par mois avant le traitement, sans hormone thyroïdienne, augmente de *un mois* par mois sous l'influence du traitement à l'Hormone de Croissance Humaine. Henneman est le seul auteur à avoir constaté ce phénomène. Il lui est possible, dans le cadre actuel des ses études, d'affirmer que le traitement par l'Hormone de Croissance Humaine augmente la taille des os, sans pouvoir affirmer qu'il accélérait la maturation osseuse.

Croissance pondérale : observation identique à la précédente sur ce point.

— *Traitement associé :*

Cortisone : 10 à 25 mg par jour.

Ce traitement serait, d'après l'auteur, responsable de la faible croissance obtenue chez ce sujet avec l'Hormone de Croissance Humaine.

XII - Garçon de 9 ans. D.Z. : observation publiée par Henneman (25 - 27). (réf. id.).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 9 ans.
Age statural : 3 ans 1/2.
Age osseux : 6 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : normale.
Fonction thyroïdienne : normale.
17 OHCS : 1,0 mg/24 h.

Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitement antérieur :* aucun.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Doses :

2 mg par jour : 2 semaines quot., 2 semaines 0, pendant 5 mois.

2 mg par jour : pendant 4 mois.

4 mg par jour : 2 semaines quot., 2 semaines 0, pendant 4 mois.

Pas de traitement pendant 3 mois.

4 mg par jour : 2 semaines quot., 2 semaines 0, pendant 10 mois.

Résultats sur les bilans :

Rétention d'N - PH - Na - K.

Augmentation de l'excrétion urinaire du Ca.

Résultat sur la croissance :

Croissance normale pour l'âge osseux : 0,48 cm/m.

Croissance avant le traitement d'Hormone de Croissance Humaine : 0,25 cm/m.

Croissance obtenue sous traitement :
1 cm/m pdt 5 mois (2 mg : 2 semaines quot. - 2 semaines 0),
0,48 cm/m pdt 4 mois (2 mg par jour),
0,12 cm/m pdt 5 mois (2 mg : 2 semaines quot. - 2 semaines 0),
0,62 cm/m pdt 4 mois (4 mg : 2 semaines quot. - 2 semaines 0),
0 cm/m pdt 3 mois (pas de traitement),
0,7 cm/m pdt 10 mois (4 mg : 2 semaines quot - 2 semaines 0).

Croissance globale en 31 mois : 17 cm.

Age osseux : de même que dans le cas précédent si l'âge osseux n'augmentait que de 0,5 mois par mois avant le traitement, il augmente de 1 mois par mois sous l'influence du traitement à l'Hormone de Croissance Humaine.

Croissance pondérale : identique dans ce cas aux 2 observations précédentes : augmentation de poids sous l'influence du traitement, mais prise de poids nettement inférieure à la prise de poids théorique, différence qui va en s'accentuant au cours du traitement.

Pas de traitement associé.

XIII - Garçon de 2 ans 1/2 : observation publiée par Blizzard (7). (Communication personnelle).

— *Diagnostic :*

Age chronologique : 2 ans 1/2.
Age statural : 3 mois 1/2.

Aucun autre renseignement communiqué sur l'enfant.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

2 mg par jour : 2 semaines quot., 2 semaines 0, pendant 8 mois.

Résultats sur la croissance :

11,4 cm en 8 mois, soit 1,4 cm/m. Croissance importante.

XIV - Garçon de 7 ans 1/2 : observation de Blizzard (7) (id. précédente).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 7 ans 1/2.
Age statural : 1 an.
Aucun autre renseignement.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*
2 mg par jour : 2 semaines quot., 2 semaines 0, pendant 8 mois.

Résultat sur la croissance :
10,1 cm en 8 mois soit 1,2 cm par mois.

XV - Fille de 16 ans. D.M. : observation publiée par Beck (6). (*Metabolism* - 1960 - Vol. 9 - 699).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 16 ans.
Age statural : 7 ans 1/2.
Age osseux : 11 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : normale.
I 131 : 9,2 %/24 h.
17 cetos : 0,3 mg/24 h.

Vue pour la première fois à 14 ans : présentait depuis 4 ans une diminution de l'acuité visuelle, des céphalées frontales, un arrêt de la croissance.

Craniotomie et ablation d'un cranio-pharyngiome en décembre 1957. Amélioration de la vue et des céphalées, mais persistance et aggravation d'une insuffisance hypophysaire globale.

— *Traitements antérieurs :*
Cortisone : 37,5 mg par jour pendant 6 mois. Gain de poids considérable ; cette dose est diminuée dès le début du traitement à l'Hormone de Croissance Humaine et passée à 20 mg/jour, ce qui améliore considérablement cet état.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (préparée par Raben) :

Doses :
10 mg/jour pendant 3 semaines (bilans).
2,5 mg 3 fois par semaine pendant 6 mois.

Résultats sur les bilans :
Rétention d'N - K - Na.
Diminution d'excrétion de la vit. C et de la creatinine.
Augmentation de l'excrétion du Ca et du PH. Mais dans la période de post-contrôle, après l'arrêt du traitement à l'Hormone de Croissance humaine, rétention au contraire de Ca et de PH.

Un fait à signaler : l'adjonction au traitement de *Triiodothyronine :* 50 mg/j pendant 6 jours diminua le degré de rétention d'N et augmenta l'excrétion de créatinine urinaire ; la réduction de moitié des doses de Triiodothyronine fit disparaître cette action.

Résultats sur la croissance :
4,4 cm en 6 mois : 1,9 cm pendant la période des bilans, 2,54 cm pendant les 6 mois suivants.
La croissance avant le traitement était seulement de 1,27 cm en 14 mois.
Age osseux : augmentation de la maturation osseuse confirmée radiologiquement.
Croissance pondérale : la malade avait pris 16 kg en 6 mois sous l'influence du traitement cortisonique à doses fortes administré après l'intervention. Le traitement par l'Hormone de Croissance Humaine accompagné d'une réduction du traitement cortisonique à 20 mg/jour permet un gain de poids plus équilibré (1 kg en 7 mois).

— *Les traitements associés* ont été envisagés au cours de cette étude.

XVI - Garçon de 15 ans. B.A. : observation publiée par Silvestrini (63). (*Annales d'Endocrinologie* - Sept-Oct. 1961 - Tom. 22, n° 5).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 15 ans.
Age statural : 12 ans.
Age osseux : 11 ans.
Développement sexuel : aucun.
Intelligence : normale.
PBI - M.B. : 3,14 µg/100 ml-(12,9).
17 OHCS : 2,9 mg/24 h.
Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitement antérieur :* aucun.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (Raben) :
4 mg par jour pendant 10 jours (bilans).
2 mg par semaine pendant 6 mois.

Résultats sur les bilans :
Rétention d'N et de Na.
Augmentation de la calciurie tardive, entre le 4me et le 7me jour.
Augmentation des acides gras plasmatiques non estérifiés.
Pas de modification de la sensibilité à l'insuline.

Résultats sur la croissance :
Croissance de 6 cm en 6 mois.
Soit : 1 cm par mois.
Croissance pondérale : augmentation de poids, mais discrète.

XVII - Garçon de 14 ans. R.O. : observation publiée par Silvestrini (63) (réf. id.).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 14 ans.
Age statural : 8 ans.
Age osseux : 10 ans.
Développement sexuel : aucun.
Développement intellectuel : normal.
PBI - M.B. : 3,82/µg/100 ml (0,7).
17 OHCS : 2,7 mg/24 h.
Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitements antérieurs :* aucun.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (Raben) :

Doses :
2 mg par jour pendant 10 jours (bilans).
2 mg par semaine pendant 6 mois.

Résultats sur les bilans : (cf. observation précédente).

Résultats sur la croissance :
4,6 cm en 6 mois.
Age osseux et croissance pondérale : (cf. observation précédente).

XVIII - Garçon de 16 ans : observation publiée par Ziskind (68). (*American Jour. of Diseases of Children.* Vol. 102 - N° 4 - Oct. 61).

— *Diagnostic :*
Age chronologique : 16 ans.
Taille : 1/3 au-dessous de la normale.
Age statural : 7 ans.
Age osseux intermédiaire entre l'âge statural et l'âge chronologique : 8 ans.
Développement sexuel : aucun.
Nanisme hypophysaire idiopathique.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (Raben) :
2 mg d'Hormone de Croissance Humaine 3 fois par semaine pendant 16 mois.

Résultats sur la croissance :
Croissance de 6,5 cm en 6 mois (6 premiers mois).
Croissance de 6 cm les 12 mois suivants.
Croissance osseuse : aucune action de l'Hormone de Croissance Humaine sur cette croissance. L'auteur signale que dans ce cas, la détermination du taux d'Hormone de Croissance Humaine dans le sérum était dans les limites de la normale ; on ne s'attendait donc pas à une réponse aussi nette au traitement.

Par ailleurs l'auteur signale dans le même article, *le traitement de 3 autres nanismes hypophysaires ;* les doses étaient de :
2 mg d'Hormone de Croissance Humaine 3 fois par semaine chez les enfants pesant plus de 15 kg.
1 mg 3 fois par semaine chez les enfants pesant moins de 15 kg.

La durée du traitement allait de 4 mois à 13 mois suivant les cas.

Les résultats furent satisfaisants : 10 à 12 cm de croissance par an en moyenne. Mais aucune autre précision n'est donnée.

XIX - Fille de 5 ans 6/12. R.I. : observation publiée par Z. Laron (39)-S. Assa. (Israël : communication personnelle).

— *Diagnostic :*
Nanisme hypophysaire idiopathique.
Age chronologique : 5 ans 10/12.
Taille : 72 cm.
Poids : 8 kg.

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine* (Raben) :

Doses :
3 mg 3 fois par semaine pendant 6 mois (avril à septembre 1961).
Pas de traitement pendant 7 mois (septembre 61 à mars 62).
3 mg 3 fois par semaine pendant 3 mois (mars à juin 62).

Résultats sur les bilans :
Diminution de la diurèse.
Rétention d'N, créatinine, phosphore, calcium, potassium, eau et ClNa.
Augmentation des acides gras non estérifiés du plasma.

Résultats sur la croissance :
Croissance de 4 cm les 6 premiers mois, alors que l'enfant n'avait grandi que de 5 cm dans les 2 années précédentes.
Arrêt de la croissance pendant l'arrêt du traitement.
Croissance de 2 cm en 3 mois à la reprise du traitement. L'enfant a donc *grandi de 6 cm en 9 mois de traitement.*

— *Action sur la croissance osseuse :*
Pratiquement pas d'action sur la croissance osseuse.

— *Action sur la croissance pondérale :*
Augmentation de 2 kg pendant les 4 premiers mois de traitement.
Puis retour à la normale pendant l'arrêt du traitement.
Et à nouveau poussée de croissance de 2 kg lors de la reprise du traitement.

Par ailleurs l'auteur signale le *traitement de deux autres nanismes hypophysaires* idiopathiques, traités par l'Hormone de Croissance Humaine pendant des périodes de 6 *mois environ :* J.I., garçon de 3 ans 4/12,
S.S., garçon de 3 ans.

Les *résultats* obtenus sur la *croissance* seraient *identiques* au cas précédent ; mais, là

encore les observations n'ont pas encore été publiées à ce jour.

XX - XXI - XXII - XXIII - 4 OBSERVATIONS DE NANISMES HYPOPHYSAIRES traités par l'Hormone de Croissance Humaine sont rapportées par M.F. VEST et J. GIRARD (64) - (65).

Il s'agit de 4 nanismes hypophysaires idiopathiques, 3 garçons et 1 fille, respectivement de 22 ans, 14 ans, 10 ans...

— *Traitement par l'Hormone de Croissance Humaine :*

Doses :

2 mg 3 fois par semaine puis pour les 2 cas ayant été traités pendant plus d'un an (N° 2 et 3), la croissance s'étant ralentie, les doses ont été portées à 3 mg 3 fois par semaine.

Résultats sur les bilans :

Rétention d'azote, de sodium, de potassium, de phosphore.

Augmentation de l'excrétion urinaire du calcium.

Augmentation du taux des acides gras libres dans le plasma et des corps cétoniques.

Augmentation du taux de phosphatase alcaline.

Résultats sur la croissance :

N° 1 : 5 mois de traitement : croissance de 6 cm.

N° 2 : 15 mois de traitement : croissance de 8 cm.

N° 3 : 1 an de traitement : croissance de 7.5 cm alors qu'il n'avait grandi que de 2 cm l'année précédente.

N° 4 : 6 mois de traitement : croissance de 4 cm.

Ces observations et les résultats détaillés doivent être aussi publiés incessamment, ce qui explique la rareté des renseignements que nous possédons sur ces cas.

Nous avons donc retrouvé dans la littérature récente une trentaine d'observations de nanisme hypophysaire traité par l'Hormone de Croissance Humaine. Cependant certaines de ces observations ont été simplement citées par les auteurs, sans précisions, et nous avons résumé dans les deux tableaux suivants, les résultats de 19 de ces observations, et de nos 3 observations personnelles, d'après un schéma d'ensemble.

Ces deux tableaux résument les principales caractéristiques de cette étude.

— Sur le plan *diagnostic:* tableau 6.

— Sur le plan *thérapeutique:* tableau 7.

Plusieurs constatations et mises au point s'imposent à partir du tableau précédent:

1) *Sur le plan diagnostic,* on constate:

Que 5 filles seulement sont traitées contre 17 sujets du sexe masculin. Les résultats de l'action de l'hormone de croissance sont identiques. Chez ces 5 filles on relève 2 fois un cranio-pharyngiome et une fois une encéphalite comme étiologie du nanisme. On voit donc, confirmée, l'extrême rareté du nanisme hypophysaire idiopathique chez la fille.

D'autre part, 19 sujets présentent des nanismes idiopathiques, 3 seulement ayant été opérés pour cranio-pharyngiome. Dans 2 de ces cas, d'ailleurs, le résultat sur la croissance est inférieur à celui obtenu dans les nanismes idiopathiques.

Si tous les cas publiés apportent des preuves diagnostiques certaines de nanisme hypophysaire, on peut discuter l'authenticité du cas n° 16 publié par SILVESTRINI, où le retard de croissance est faible pour un authentique nanisme hypophysaire (9,9 %) ; nous citons cependant les résultats tels qu'ils sont donnés.

2) *Sur le plan résultats thérapeutiques:*

Deux faits sont à étudier:

Si dans certains cas les résultats globaux sur la croissance peuvent sembler faibles, il ne faut pas oublier qu'il s'agit de sujets qui, sans thérapeutique, ne grandissent absolument pas ou tout au moins ont une croissance staturale extrêmement faible, alors que bien enten-

TABLEAU VI

N°s d'observations	Noms des observateurs	Malades sexe - âge	Etiologie début affection	Age statural	Age osseux	Développement sexuel	Insuffisance TSH	Insuffisance ACTH	Insuffisance FSH
1	RABEN	Masculin 17 ans	Idiopathique	8 ans 1/2 129,5 cm	7 ans	0	+	+	
2	RABEN	Féminin 16 ans	Idiopathique	10 ans 137,1 cm	10 ans	0	+	+	+
3	RABEN	Masculin 17 ans	Idiopathique	8 ans 1/2 129,5 cm	11 ans	0	+	+	+
4	HUTCHINGS	Féminin 11 ans 1/2	Encéphalite à 6 mois	6 ans 113 cm	9 ans		+	+	
5	SHEPARD	Masculin 3 ans 10/12	Idiopathique 6 mois	16 mois 79 cm	2 ans		±	+	
6	SHEPARD	Masculin 9 ans 8/12	Idiopathique		5 ans				
7	SHEPARD	Masculin 9 ans 4/12	Idiopathique		4 ans				
8	PRADER	Masculin 5 ans 9/12	Cranio-pharyngiome 2 ans	2 ans 86 cm	2 ans		+	+	
9	PRADER	Masculin 13 ans 6/12	Idiopathique	6 ans 114,4 cm	5 ans	0	0	±	+
10	HENNEMAN	Féminin 14 ans	Cranio-pharyngiome 3 ans	8 ans 1/2 127 cm	8 ans	0	+	+	+
11	HENNEMAN	Masculin 15 ans	Idiopathique	8 ans 1/2 127 cm	6 ans	0	0	+	
12	HENNEMAN	Masculin 9 ans	Idiopathique	3 ans 1/2 99,06 cm	6 ans	0	0	+	

TABLEAU VI (suite)

N°s d'observations	Noms des observateurs	Malades sexe - âge	Etiologie début affection	Age statural	Age osseux	Développement sexuel	Insuffisance TSH	Insuffisance ACTH	Insuffisance FSH
13	BLIZZARD	Masculin 2 ans 1/2		3 mois 1/2 62 cm					
14	BLIZZARD	Masculin 7 ans 1/2		1 an 76,2 cm					
15	BECK	Féminin 16 ans	Cranio-pharyngiome	7 ans 1/2 123,1 cm	11 ans	0	+	+	+
observation personnelle 1 W.V.	FRANÇOIS	Masculin 14 ans	Idiopathique 6 ans	6 ans 114 cm	9 ans	0	0	±	0
observation personnelle 2 J.P.L.	FRANÇOIS	Masculin 13 ans	Idiopathique 6 ans	7 ans 1/2 123,5 cm	7 ans	0	+	+	+
observation personnelle 3 G.S.	FRANÇOIS	Masculin 16 ans 1 mois	Idiopathique	8 ans 1/2 128,5 cm	9 ans	0	+	+	+
16	SILVESTRINI	Masculin 15 ans	Idiopathique	12 ans 144 cm	11 ans	0	±	+	+
17	SILVESTRINI	Masculin 14 ans	Idiopathique	8 ans 1/2 129,5 cm	10 ans	0	±	+	+
18	ZISKIND	Masculin 16 ans	Idiopathique	7 ans 120 cm	8 ans	0			
19	LARON	Féminin 5 ans 1/2	Idiopathique	9 mois 72 cm					

TABLEAU VII

N°s d'observations	Traitements antérieurs		Traitements associés	Traitement Hormone Croissance Humaine		Résultats sur la croissance		Retard de croissance par rapport à la normale	
	Résultats	âge		Doses	durée globale	globale	cm/mois	avant traitement	après traitement
1	Extrait thyroïdien Cortisone Age osseux	8 mois > 1 an	Extrait thyroïdien Cortisone	2 mg puis 3 mg 3 fois/sem.	2 ans 6 mois	20,3 cm	0,68	20,9 %	9,7 %
2	Extrait thyroïdien Cortisone Résultats = 0	7 mois	Extrait thyroïdien Cortisone	2 mg puis 4 mg 3 fois/sem.	22 mois	13,6 cm	0,61	14,3 %	5,8 %
3	Extrait thyroïdien Cortisone Age osseux	18 mois > 3 ans	Extrait thyroïdien Cortisone	3 mg 3 fois/sem.	4 ans	23,4 cm	0,46	20,9 %	7,8 %
4	Thyroxine ..... Age osseux	2 ans 6 mois > 5 ans	0	2,5 mg puis 5 mg par jour	35 mois	25 cm	0,71	21,2 %	10,9 %
5	Triiodothyronine ..... Age osseux.....	5 mois > 6 mois	0	2 mg puis 3 mg par jour	13 mois	10,3 cm	0,72	21,7 %	17,4 %
6				3 mg par jour	3 mois	4 cm	1,3		
7				3 mg par jour	3 mois	4 cm	1,3		
8	Extrait thyroïdien Cortancyl - Durabolin Résultats ≠ 0	3 ans	Extrait thyroïdien Cortisone Hormones mâles	3 mg 2 fois/sem.	8 mois	8 cm	1	23,6 %	16,8 %
9	Extrait thyroïdien Cortancyl Hormone mâle Résultats ≠ 0	1 an 6 mois	Extrait thyroïdien Cortisone Hormones mâles	4 mg 2 fois/sem.	4 mois	4 cm	1	24,6 %	22,1 %
10	Triiodothyronine ..... Résultats = 0	1 mois	Extrait thyroïdien Cortisone	2 mg par jour	9 mois	3,1 cm	0,35	17,5 %	17 %
11	0		Cortisone	2 mg puis 4 mg par jour	3 ans	15,6 cm	0,50	19,8 %	14 %

TABLEAU VII (suite)

N°s d'observations	Traitements antérieurs		Traitements associés	Traitement Hormone Croissance Humaine		Résultats sur la croissance		Retard de croissance par rapport à la normale	
	Résultats	âge		Doses	durée globale	globale	cm/mois	avant traitement	après traitement
12	0		0	2 mg puis 4 mg par jour	31 mois	17 cm	0.55	23,6 %	18 %
13				1 mg par jour	8 mois	11,4 cm	1,4	31,8 %	23,5 %
14				1 mg par jour	8 mois	10,1 cm	1,2	37,7 %	31,7 %
15	Cortisone : 37,5 mg/j Obésité : œdème		Cortisone Triiodo-thyronine	2,5 mg 3 fois/sem.	6 mois	4,4 cm	0,73	23 %	20,4 %
observation personnelle 1 W.V.	0		0	4 mg 2 fois/sem.	15 mois	11,5 cm	1	27,3 %	20,9 %
observation personnelle 2 J.P.L.	ACTH - Cortisone Thyroxine Résultats = 0	6 mois	Extrait thyroïdien	4 mg 2 fois/sem.	6 mois	3,5 cm	0,6	19,9 %	17,5 %
observation personnelle 3 G.S.	Extrait thyroïdien ACTH - Ermalone	2 ans	Extrait thyroïdien	4 mg 2 fois/sem.	5 mois	2.5 cm	0,5	19,7 %	18,1 %
16				2 mg 1 fois/sem.	6 mois	6 cm	1	9,9 %	6,2 %
17				2 mg 1 fois/sem.	6 mois	4,5 cm	0,75	16,2 %	14,9 %
18			0	2 mg 3 fois/sem.	16 mois	12,5 cm	0,75	25 %	20,3 %
19			0	3 mg 3 fois/sem.	9 mois	6 cm	0,66	34,5 %	29,9 %

du les enfants normaux auxquels les statistiques les rapportent, continuent de grandir pendant cette même période dans une proportion importante.

D'autre part il nous a semblé intéressant de rapporter le pourcentage du retard de croissance par rapport à la normale, avant et après traitement, ce qui permet une clarification des faits; mais il faut remarquer à ce sujet:

— que tous les pourcentages ont été calculés sur le tableau de croissance de Debré, tableau étudié statistiquement pour des enfants *Français;* or il est bien évident, que la plupart des enfants étudiés sont des Américains, le cas n° 5 est un Japonais et les cas n°s 16 et 17 sont des Italiens, les causes d'erreur de cette étude sont donc très importantes, et il ne s'agit que d'un ordre de grandeur.

— d'autre part, l'âge des sujets traités est très variable, et de ce fait on remarquera que la diminution du pourcentage de nanisme après traitement est plus importante chez les sujets pour lesquels le traitement a été commencé après la puberté; en effet nous avons dû dans ces cas calculer les pourcentages de nanisme avant et après traitement sur les mêmes tailles (165 cm pour les garçons), ce qui évidemment permet une différence beaucoup plus grande que dans le cas n° 5 par exemple, où pendant la période du traitement, la taille du sujet normal augmente considérablement.

Compte tenu de ces 2 causes d'erreur, ce tableau des pourcentages nous a cependant semblé intéressant.

III — Etude d'ensemble de l'action de la gH

Nous pouvons maintenant aborder les conclusions qui ressortent de cette étude sur:

— L'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur la croissance.

— L'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur le métabolisme protidique.

— L'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur le métabolisme phospho-calcique.

— L'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur la sécrétion cortico-surrénale.

A - Action du traitement de l'hormone de croissance sur la croissance

Considérant les résultats obtenus par les différents auteurs cités précédemment et nos résultats propres, nous pouvons affirmer que *l'action de l'Hormone de Croissance Humaine sur la croissance,* dans le nanisme hypophysaire est *considérable,* permettant chez ces sujets une croissance plus rapide que chez les enfants du même âge. Considérons successivement plusieurs points particuliers de cette action:

— L'*efficacité* du traitement, plus importante dans les 6 premiers mois, mais persistant lors des traitements au long cours.

— Les *doses utiles* pour une croissance maxima et une tolérance parfaite.

— Le problème d'une variation possible de l'activité de l'Hormone de Croissance Humaine suivant le type de nanisme et l'insuffisance associée des autres stimulines.

— L'action du traitement par l'Hormone de Croissance Humaine sur l'âge osseux.

— Enfin l'action sur la croissance pondérale.

Efficacité du traitement:

I - On peut, en moyenne, en regardant toutes les observations publiées, citer le chiffre

de *1 cm par mois* de croissance staturale pendant les 6 premiers mois de traitement.

Par ailleurs, certains auteurs ont publié les résultats obtenus sur la croissance, par périodes successives, et nous citerons quelques-uns de ces résultats pour situer le problème :

Obs. n° 1 - Raben (53) : — *Croissance les 6 premiers mois :* 5,7 *cm.*
— *Croissance les 6 mois suivants :* 3,8 *cm.*
— *Croissance les 6 mois suivants :* 3,1 *cm.*
— *Croissance les 6 mois suivants :* 2,7 *cm.*
— *Croissance les 6 derniers mois :* 3 *cm, malgré une augmentation des doses d'hormone de croissance.*

Obs. n° 2 - Raben (53) : — *Croissance les 6 premiers mois :* 6,6 *cm.*
— *Croissance les 15 derniers mois :* 8,1 *cm, malgré, là aussi, une augmentation des doses d'hormone de croissance.*

Obs. n° 3 - Raben (53) : — *Croissance les 12 premiers mois :* 6 *cm.*
— *Croissance les 12 mois suivants :* 4,6 *cm.*
— *Croissance les 15 derniers mois :* 5,3 *cm.*

Obs. n° 5 - Shepard (60) : — *Croissance les 2 premiers mois :* 3 *cm.*
— *Croissance les 7 derniers mois :* 7,3 *cm.*

Obs. n° 1 - François : — *Croissance les 3 premiers mois :* 3,5 *cm.*
— *Croissance les 12 derniers mois :* 8 *cm.*

*Dans cette dernière observation, la diminution d'activité est beaucoup moins évidente, mais il y a eu une interruption du traitement pendant 3 mois, et il semble bien, d'après les travaux d'*Henneman, *qu'une interruption thérapeutique rend plus efficace la reprise du traitement.*

Ce bref rappel permet donc de conclure facilement à :

— Une croissance effective de 1 cm par mois pendant les 6 premiers mois de traitement.

— Une persistance de la croissance à un taux appréciable au cours des traitements prolongés, malgré une diminution inévitable comme le montrent les observations de Raben et Henneman portant sur 4 et 3 ans de traitement, sans résistance à la thérapeutique.

II - *Les doses utiles* ont été discutées, et on retrouve dans les observations publiées des taux variant de 2 mg à 5 mg seulement mais dont la répartition est très différente, certains auteurs traitant les sujets par des doses quotidiennes d'Hormone de Croissance Humaine, d'autres préférant utiliser une à deux injections par semaine.

En fait, on peut conclure avec Raben (53) et de par notre expérience propre, que « la plus petite dose produisant une croissance satisfaisante est de 1 mg trois fois par semaine pour les enfants pesant moins de 20 kg, de 2 mg pour les sujets plus gros, et cette dose utile peut monter jusqu'à 4 mg trois fois par semaine suivant les cas. »

En effet des doses faibles et des injections espacées, outre l'agrément pour l'enfant, tendent à minimiser l'effet secondaire de diminution de la tolérance au glucose.

Dans le cadre de cette étude des doses utiles, les observations d'Henneman proposant des injections quotidiennes durant 2 semaines, suivies d'un repos thérapeutique de 2 semaines, avec des résultats concluants, sur l'effet positif de cette méthode sont à citer.

Obs. n° 11:

- 2 *mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour pendant 7 mois: croissance de* 0,35 cm/mois.
- 2 *mg d'Hormone de Croissance Humaine: 2 semaines quot., 2 semaines* 0, *pendant* 5 *mois: croissance de* 0,42 *cm/mois.*
- 4 *mg d'Hormone de Croissance Humaine: 2 semaines quot., 2 semaines* 0, *pendant* 20 *mois: croissance de* 0,29 *cm/mois pendant* 7 *mois, puis croissance de* 0,75 cm/mois *pendant* 7 *mois, puis croissance de* 0,50 *cm/mois pendant* 6 *mois.*

Obs. N° 12:

- 2 *mg d'Hormone de Croissance Humaine: 2 semaines quot., 2 semaines* 0, *pendant* 5 *mois: croissance* 1 cm/mois.
- 2 *mg par jour pendant* 4 *mois: croissance* 0,48 cm/mois.
- 2 *mg d'Hormone de Croissance Humaine: 2 semaines quot., 2 semaines* 0, *pendant* 5 *mois: croissance* 0,12 *cm/mois.*
- 4 *mg d'Hormone de Croissance Humaine: 2 semaines quot., 2 semaines* 0, *pendant* 14 *mois: croissance* 0,70 *cm/mois.*

Mais si Blizzard (7), dans les observations n° 13 et 14, cite le même mode de traitement avec des résultats considérables: 11,8 et 10,8 cm en 8 mois de traitement, Shepard (60), par contre, après le traitement de 3 mois par 3 mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour ayant donné les résultats cités dans les observations n° 6 et 7, a pratiqué un traitement inspiré des résultats publiés par Henneman, et ce traitement n'a donné aucun résultat valable.

Il est donc impossible de conclure sinon qu'il faut tenir compte dans l'établissement du traitement des variations individuelles considérables dans la réponse à l'hormone de croissance; certains auteurs ont même constaté des résistances à cette thérapeutique que nous étudierons dans un chapitre ultérieur.

III - Quant à l'*action* de l'hormone de croissance chez des sujets présentant une *déficience associée des autres stimulines,* surtout de la TSH, déficience très fréquemment observée comme le montre le tableau précédent, elle ne semble pas modifiée.

Expérimentalement, en effet, chez l'animal thyroïdectomisé et hypophysectomisé, la quantité d'hormone de croissance nécessaire pour produire un résultat comparable à celui obtenu chez les animaux hypophysectomisés, mais gardant leur corps thyroïde intact, doit être 25 fois supérieure au taux précédent. On pouvait donc en conclure que l'hormone thyroïdienne était indispensable pour sensibiliser le cartilage de conjugaison à l'hormone de croissance.

Cet argument expérimental ne semble pas démontré chez l'homme puisque: si dans la plupart des observations publiées, les sujets présentant une insuffisance en TSH, reçoivent un traitement associé en hormone thyroïdienne qui permet une action efficace de l'Hormone de Croissance Humaine, sans discussion possible et sans qu'une augmentation des doses soit nécessaire; l'observation n° 4 d'Hutchings (30) permet de constater une croissance importante de 11 cm en un an chez un sujet présentant une insuffisance prouvée en TSH et ne recevant par contre aucun traitement à base d'hormone thyroïdienne. La raison en est sans doute que chez les nains hypophysaires l'insuffisance thyroïdienne n'est pas totale et que la petite quantité d'hormone sécrétée est suffisante pour permettre l'action de la GH.

Nous devons cependant remarquer que dans nos observations 2 et 3 où il existe une insuffisance importante en TSH, l'emploi unique d'Hormone de Croissance Humaine, sans

association d'extraits thyroïdiens, n'a permis d'obtenir qu'une croissance d'un demi cm par mois.

De toutes façons les auteurs s'accordent pour penser qu'un traitement à base de thyroïde et de cortisone est nécessaire chez les sujets présentant une déficience prouvée des autres stimulines hypophysaires.

La nécessité de ces traitements associés, leurs doses utiles, et l'association avec l'administration d'hormones sexuelles seront étudiés dans un autre chapitre.

IV - *Action sur l'âge osseux:*

Expérimentalement, d'après les travaux d'Evans (1) publiés en 1944, il est établi que l'hormone somatotrope détermine la croissance par stimulation de la zone proliférative du cartilage épiphysaire des rats hypophysectomisés. Le terme de chondrogenese a été appliqué à ce phénomène. L'hormone somatotrope n'a donc aucune action théorique sur la maturation osseuse proprement dite et donc sur l'âge osseux.

Cliniquement cependant, le problème est moins tranché et l'étude des 22 observations précédentes nous montre que l'âge osseux est cependant augmenté dans de nombreuses observations; on peut à ce sujet les diviser en 3 catégories:

— Celles où l'âge osseux est augmenté sous l'influence du traitement par l'Hormone de Croissance Humaine seule: obs. n° 4 d'Hutchings (30) (25) (27), obs. n° 11 et 12 d'Henneman, obs. n° 1 de François. Dans les 3 derniers cas il n'existe pas d'insuffisance associée en TSH.

— Celles où l'âge osseux n'augmente pas sous l'influence du traitement: obs. n° 2 de Raben (53), n° 5 de Shepard (60), n° 10 d'Henneman.

— Celles où l'âge osseux augmente sous l'influence du traitement associé: Hormone de Croissance Humaine et extraits thyroïdiens; dans ces cas d'ailleurs, les auteurs signalent une maturation osseuse plus importante avec le traitement antérieur par les extraits thyroïdiens employés seuls [Raben (53), obs. 1 et 3 - Beck (5)].

La constatation la plus importante qui se dégage des données précédentes à ce sujet, c'est que les malades qui présentent une augmentation de la maturation osseuse sous Hormone de Croissance Humaine sont ceux qui ne *présentent pas d'insuffisance associée en TSH*, ou tout au moins qui présentent une insuffisance minime [Henneman (25) - François - Hutchings (30)]; l'adjonction d'extraits thyroïdiens étant indispensable pour obtenir le même résultat chez les sujets présentant une insuffisance associée en TSH. Seule l'observation de Shepard plaide en faveur de cette façon de voir.

Donc l'hormone thyroïdienne semble indispensable à la maturation osseuse; ce phénomène a déjà été démontré par Wilkins, dans son étude sur le Myxœdème faite en 1941, où est mise en évidence l'importance du retard de la maturation osseuse et la dysgénésie épiphysaire beaucoup plus importante que le retard statural.

Il semble donc bien que c'est uniquement dans le cadre de la croissance osseuse et non dans celui de la croissance staturale que l'hormone thyroïdienne est indispensable à l'Hormone de Croissance Humaine pour renforcer et même suppléer son action.

Enfin si dans la plupart des cas les auteurs trouvent une augmentation de l'âge osseux beaucoup moins importante que la croissance staturale, Henneman (25) cite une augmentation considérable de l'âge osseux dans l'observation n° 11. Mais il est à remarquer que contrairement aux autres il fait entrer dans son calcul de l'âge osseux à la fois la *maturation* osseuse et la *longueur* des os, ce qui, compte tenu de la croissance importante in-

duite par l'Hormone de Croissance Humaine, permet un calcul très positif sans qu'il y ait obligatoirement une augmentation importante de la maturation osseuse.

Il n'est guère possible de conclure de manière précise sur ce point.

V - *Action de l'Hormone de Croissance Humaine sur la croissance pondérale:*

Théoriquement, chez un sujet traité par l'Hormone de Croissance Humaine et qui présente donc de ce fait une rétention azotée importante, le gain de poids doit être de *33 g par gramme d'azote retenu.*

Un gain de poids réel correspondant au gain de poids théorique calculé à partir de la balance azotée est retrouvé dans le cas n° 5 de Shepard (60) : le taux d'azote retenu est de 17,6 g, le gain de poids devrait être de 580,8 g et il est en réalité très peu différent : 550 g.

De même dans notre observation n° 1 : l'enfant retient sous Hormone de Croissance Humaine 1,42 g d'azote par jour, et la prise de poids réelle de 2 kg en 7 jours correspond à la prise de poids théorique calculée à partir du résultat ci-dessus. Mais cette étude est faite dans les 2 cas pendant des périodes courtes et en réalité :

— La croissance pondérale est bien inférieure à la croissance théorique dans la plupart des observations.

Henneman (25) publie les courbes de poids théoriques et réelles et constate qu'il existe dès le début du traitement une différence assez nette, différence qui s'accentue au cours du traitement, la croissance pondérale restant effective cependant au bout de 3 ans de traitement continu à l'Hormone de Croissance Humaine.

Raben (53), enfin signale, au début du traitement, une rétention azotée bien supérieure à l'accroissement pondéral, puis les deux valeurs s'équilibreraient progressivement, sans jamais toutefois atteindre une égalité de fait. Constatation faite aussi par Prader (48).

On peut donc affirmer une *croissance pondérale importante* en rapport avec le taux de rétention azotée sans qu'il y ait cependant tout au long du traitement une prise de poids réelle égale à la prise de poids théorique..., dans ce cas d'ailleurs la croissance pondérale serait presque trop importante et déséquilibrée.

B - Action de l'hormone de croissance humaine sur le métabolisme protidique
Bilan azoté positif

Dans les 2 cas étudiés dans le service, le bilan azoté s'est nettement positivé passant de +0,72 à 1,42 g puis +3 g pour le premier et de +0,90 g/24 h à 2,71 g pour le second.

Une quinzaine de rapports publiés par différents auteurs ont objectivé cette action nette de l'Hormone de Croissance Humaine sur l'anabolisme protidique. Quelques précisions ont été données :

— Raben (53) (52) constate que la dose utile pour obtenir un bilan azoté positif est de 2 mg par jour pour un adulte normal, de 1 mg par jour pour un nanisme hypophysaire. D'autre part il note une rétention d'azote beaucoup plus forte que celle nécessaire à la croissance (rétention de 3 à 5 g par jour par exemple chez un enfant de 9 ans qui n'en utilise en fait que 0,25 g) ; et par voie de fait une rétention azotée au début très supérieure à l'accroissement pondéral ; puis les 2 valeurs s'équilibrent (nous avons discuté de ce fait dans le chapitre sur la croissance pondérale).

Henneman (25 - 27) par une étude sur 8 sujets : 4 hypophysectomisés et 4 normaux, montre que :

- la rétention d'azote est faible le premier jour.

- maximum entre le troisième et le quatrième jour et s'atténue progressivement après le dixième jour pour rester à 0,5 g environ après 3 semaines.

- cette rétention est au début de 3 à 4 g par jour pouvant aller jusqu'à 8 g chez un des malades.

— Fraser et Harrison montrent par une étude sur 8 sujets, dont 5 hypopituitaires, que la positivisation du bilan est due à une *diminution de l'urée urinaire* autant qu'à une diminution de l'*urée sanguine,* et à une réduction de l'excrétion fécale.

Cette action de l'hormone de croissance sur l'urée sanguine a été utilisée par certains auteurs avec succès chez des malades présentant une atteinte rénale sévère.

L'*origine* de cette rétention azotée est discutée: s'agit-il d'une augmentation de la synthèse des protéines ou d'une diminution de leur destruction ?

Des travaux récents orientent vers l'hypothèse d'une augmentation de la synthèse des protéines: Kostyo (38) et Knobil ont mis en évidence une augmentation de la pénétration intra-cellulaire d'amino-acides après administration d'Hormone de Croissance Humaine; et Korner (37), de même, a montré que l'Hormone de Croissance Humaine augmenterait la synthèse des protéines par une expérimentation avec des ribosomes isolés de foies de rats hypophysectomisés.

— Enfin Ikkos et Luft (33) ont signalé un autre aspect de l'anabolisme protidique: une diminution de la créatinurie et de l'azote non protéique. Résultats retrouvés par Beck.

C - Action de l'HGH sur le métabolisme phospho-calcique

— Le *bilan calcique* pratiqué dans la seconde observation présente la particularité d'être *négatif;* en effet:

- l'élimination fécale reste identique mais la *calciurie s'accroît* pendant l'administration d'hormone (de 68 mg en moyenne par jour à 150 mg), pour tomber ensuite au-dessous du taux initial (39 mg/24 h) après l'arrêt du traitement.

- l'accroissement de la calciurie par *perfusion calcique intraveineuse* est, avant traitement, de 26 % de la dose injectée, et à la fin du traitement de 31 %.

— Le *bilan du phosphore* se *positive* légèrement sous hormonothérapie par diminution de la phosphaturie, l'élimination fécale du phosphore est inchangée.

— *Calcémie* et *phosphatémie* restent identiques.

Donc: nous n'avons observé aucune modification dans l'absorption intestinale de calcium et de phosphore et, d'autre part les tests de perfusion calcique suggéraient plutôt une légère diminution de l'avidité squelettique pour le calcium.

Nous retrouvons dans les diverses observations publiées, des résultats contradictoires sur ce bilan calcique:

Dans les différents rapports nous trouvons un bilan *positif* dans les observations de Shepard (60), Hutchings (30), Beck (6), Henneman (25 - 27), Royer et De Gennes (57). Ces auteurs notent en effet:

- une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium

- compensée par une diminution de l'excrétion du calcium fécal au même taux approximativement que l'excrétion urinaire, ce qui permet une balance positive.

- Hutchings (30) note au début une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium qui revient aux valeurs de base pendant les périodes de contrôle, et enfin permet une balance positive lors de l'administration *à long terme* d'hormone de croissance.

Par ailleurs, au contraire, certains auteurs publient des bilans négatifs: Lipsett (42), Bergenstal, Ikkos et Luft (32)-(33), Fraser (18) et Harrison, Raben (53). Dans leurs observations, en effet, comme dans la nôtre, une augmentation importante de l'excrétion urinaire du calcium n'est pas compensée suffisamment par une diminution de l'excrétion du calcium fécal, faiblement ou nullement notée par les auteurs.

De toutes façons dans tous les bilans publiés, on note:

- Bilan du phosphore positif,

- *Hypercalciurie,* compensée chez certains par une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

Cette *hypercalciurie* déclenchée par l'Hormone de Croissance Humaine à *fortes doses* a donc été retrouvée par tous les auteurs et *ne peut donc être mise en doute.*

Il est intéressant, avant d'en discuter la signification, de la rapprocher de celle observée au cours de l'*acromégalie* qui relève vraisemblablement du même mécanisme, et entraîne les manifestations cliniques connues: lithiase, ostéoporose... modifications squelettiques. Puis nous ferons le point actuel de nos connaissances sur le mécanisme et la signification de cette hypercalciurie, à la lumière d'un article de Fraser et Harrison (18) publié dans « Colloquia on Endocrinology - Ciba Foundation - 1960 ».

Rappelons tout d'abord quelques études précises de cas d'*ostéoporose* dans l'*acromégalie:*

- Une statistique d'Atkinson publiée en 1938, rapporte 83,6 % de modifications du squelette à type de cyphose ou cypho-scoliose dans une étude portant sur 584 cas d'acromégalie.

- Decourt J. (13) et Michard publient en 1949 un cas d'acromégalie avec hypercalcémie, phosphatémie normale et phosphatases alcalines normales. La calcémie augmente considérablement après perfusion calcique, mais le calcium est très rapidement éliminé par les urines.

- Bauer (3) et Aub J.C., en 1941, publient l'observation de 5 acromégales soumis à un régime assez pauvre en azote, et chez lesquels on trouve une hypercalciurie d'autant plus forte que le bilan azoté était plus négatif.

- Mamou H. et Cattan R. (45) publient en 1950 une observation d'acromégalie avec ostéoporose dans laquelle on note une hyperphosphorémie avec calcémie normale. Aucun signe d'hyper-parathyroïdie ni d'hyperthyroïdie.

- De Gennes L. (15), Bricaire H. publient en 1960 un cas dans lequel on trouve une hypercalciurie stable et massive, associée à une ostéoporose vraie, sans modifications de la calcémie. Phosphatémie normale; calcium ionisé normal. Pas de signes d'hyperthyroïdie. Cette observation donne des résultats très proches de ceux cités plus haut au cours des bilans pratiqués sous hormone de croissance.

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour essayer d'expliquer cette hypercalciurie et l'existence fréquente d'ostéoporose chez les acromégales:

1) *Hypercorticisme:* discuté par Albright (1), l'augmentation de la cortisone entraînant une altération de la trame protéique de l'os. En effet un certain degré d'hypercorticisme clinique est retrouvé chez les acromégales, et Decourt (13), dans une étude publiée sur 7 acromega-

les, rapporte une augmentation des 17 CS et des phenol-stéroïdes. Mais cet hypercorticisme est dissocié, les dosages des corticoïdes réducteurs étant normaux. D'autre part la plupart des auteurs publient des cas d'acromégalie avec ostéoporose et hypercalciurie chez lesquels les 17 CS et les 17 OHCS sont trouvés normaux.

Notre observation apporte ici un élément nouveau, réfutant de même cette théorie de l'hypercorticisme. En effet l'élimination urinaire des 17 OHCS mesurée avant, pendant et après le traitement, et surtout la mesure de la sécrétion surrénale en hydrocortisone, donnent des résultats qui vont plutôt dans le sens d'une diminution de la sécrétion cortico-surrénale sous l'influence de l'Hormone de Croissance Humaine.

2) *Hypogonadisme:* Autre hypothèse soulevée par ALBRIGHT (1) qui rapprocherait ce phénomène de l'ostéoporose ménopausique; il aurait obtenu de bons résultats par l'administration d'œstrogènes. Mais cette hypothèse n'est pas retenue.

3) *L'hyperthyréose* pourrait à la rigueur se discuter dans quelques cas d'ostéoporose chez les acromégales (DAVIDOFF); mais si la plupart du temps aucun signe d'hyperthyroïdie n'est retrouvé chez les acromégales, pas un seul cas de modifications des fonctions thyroïdiennes n'a été noté après administration d'Hormone de Croissance Humaine.

4) Action directe de la STH sur l'*os:* ALBRIGHT, BAUER et AUB penseraient plutôt à une insuffisance d'apport en amino-acides à l'os par augmentation de la masse protoplasmique, qui entraverait le fonctionnement des ostéoblastes. Cette hypothèse est retenue par DE GENNES et BRICAIRE dans l'observation citée précédemment. Mais la théorie la plus satisfaisante pour expliquer l'hypercalciurie semble être:

5) *L'hyperparathyroïdie,* thèse soutenue par FRASER (18) et HARRISON et qui permet le mieux d'expliquer nos résultats et les résultats d'ensemble:

Se basant sur les expériences de HOUSSAY en 1936 qui découvre une atrophie des parathyroïdes chez des chiens hypophysectomisés, confirmée ensuite par des découvertes identiques chez l'homme, et par la mise en évidence d'une hyperplasie adénomateuse des parathyroïdes chez les acromégales (PERLMAN, ALBRIGHT, BAUER, etc.), les auteurs étudient les effets de l'injection d'une dose importante d'Hormone de Croissance Humaine à 8 sujets dont 6 nanismes hypophysaires et 2 sujets normaux. Résultats:

- Hypercalciurie importante, dans tous les cas, persistant après l'arrêt du traitement pendant quelques jours.
- Aucune modification du phosphate et du calcium sériques.
- Le régime étant pauvre en calcium, ce dernier ne pouvait venir que des os.

Cette hypercalciurie associée à un taux normal de calcium et de phosphate sanguins suggère, en effet, un assaut soudain d'ostéoporose.

- L'absence d'augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate qui serait logique dans l'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion de parathormone, s'explique par l'augmentation parallèle du métabolisme protidique, entraînant une déposition simultanée d'azote et de phosphate dans les tissus.

- Une expérience identique est effectuée par les auteurs chez des rats hypophysectomisés; 2 indices de l'effet calciurique après Hormone de Croissance Humaine: excrétion augmentée de calcium et de strontium radio-actif.

La même expérience effectuée chez des rats hypophysectomisés et parathyroïdectomisés, a confirmé cette hypothèse: en effet il n'apparaissait aucune augmentation de la calciurie.

Il semble donc que:

— de grosses doses d'Hormone de Croissance Humaine puissent stimuler les parathyroïdes.

— les effets parallèles de l'excrétion du Ca et du SR, et leur étendue montrent que le Ca a plutôt été extrait des os qu'influencé par l'absorption calcique intestinale.

— la preuve biochimique de cette stimulation est une hypercalciurie, avec normocalcémie, en même temps qu'une mobilisation du calcium à partir des os qui éventuellement conduirait à l'ostéoporose.

Mais le mécanisme par lequel l'Hormone de Croissance Humaine influencerait l'activité des parathyroïdes est encore à démontrer:

— Certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'un excès d'Hormone de Croissance Humaine peut stimuler les parathyroïdes soit par sa tendance à élever le taux de phosphate (contredit par les expériences précédentes), soit au contraire par un autre effet qui tendrait à faire baisser le taux de calcium ionisé.

— Ou bien l'Hormone de Croissance Humaine aurait-elle une action indirecte sur les parathyroïdes, de la même façon que sur le pancréas ? Par action sur le métabolisme cellulaire affectant les électrolytes intra-cellulaires qui pourrait être un stimulus normal pour l'activité des parathyroïdes ?

Ainsi, dans l'état actuel de nos connaissances, l'*existence d'un mécanisme d'hyperparathyroïdie induite par Hormone de Croissance Humaine et responsable de l'hypercalciurie retrouvée et de l'ostéoporose des acromégales* semble l'hypothèse la plus satisfaisante; le mécanisme de cette action reste à démontrer.

Pour compléter cette étude du traitement du nanisme hypophysaire par l'Hormone de Croissance Humaine, il nous reste à aborder le problème de la nécessité des traitements associés, la plupart des observations comportant une insuffisance des autres stimulines hypophysaires... et d'autre part, si cette thérapeutique est bien supportée, en général; il faut citer cependant les cas publiés de résistance marquée à l'Hormone de Croissance Humaine, et surtout les effets secondaires observés par certains auteurs.

D - Traitements associés à l'hormone de croissance - Efficacité - Doses utiles

Nous ne reviendrons pas sur le problème des traitements du nanisme hypophysaire, antérieurs au traitement par l'hormone de croissance, ou utilisés en cas de résistance à cette thérapeutique; ils ont été abordés dans notre article publié en 1960 (19) dans les *Annales de Pédiatrie* et la mise au point récente de Royer (58) et De Gennes est très complète sur ce sujet.

Par contre le problème de l'association à l'Hormone de Croissance Humaine d'hormones thyroïdiennes et cortico-surrénales, en cas d'insuffisance associée des autres stimulines, et surtout le problème du traitement par les hormones sexuelles est à envisager.

— L'*hormone thyroïdienne* est indispensable, nous l'avons vu, sinon à la croissance staturale, du moins à la maturation osseuse, et *en cas de déficience prouvée en TSH,* son association au traitement par l'Hormone de Croissance Humaine *est utile.* Les observations n°• 11 et 12 d'Henneman (25) et notre observation n° 1, où il n'a pas été mis en évidence d'insuffisance en TSH, prouvent par les résultats importants obtenus sur la croissance staturale et la croissance osseuse, que l'association d'hormone thyroïdienne au traitement est nécessaire uniquement en cas d'insuffisance prouvée en TSH.

Les doses utiles sont en moyenne de 6 à 18 cg par jour d'extraits thyroïdiens. Il a

été constaté que chez l'enfant présentant un nanisme hypophysaire, les risques du traitement par l'hormone thyroïdienne sont beaucoup moins importants que chez l'adulte; toutefois, pour prévenir une hypothétique crise d'insuffisance cortico-surrénalienne, jamais constatée d'ailleurs, il est bon d'adjoindre au traitement précédent un traitement par:

- l'*hormone cortico-surrénale:* d'autant plus que dans toutes les observations publiées, une insuffisance en ACTH est mise en évidence.

Les doses utiles sont de 10 à 20 mg par jour de cortisone. Mais ce traitement est en réalité très peu efficace et HENNEMAN (25) signale même dans son observation n° 11, où une insuffisance en ACTH et non en TSH avait été prouvée, que le traitement par 20 mg de cortisone est sans doute responsable de la faible croissance obtenue chez ce sujet malgré des doses normales d'Hormone de Croissance Humaine (il faut cependant signaler que ce malade avait un cranio-pharyngiome et qu'il ne s'agissait donc pas d'un nanisme hypophysaire idiopathique).

Il est difficile de conclure à ce sujet.

— Quant au traitement par les *hormones sexuelles,* il a été très discuté; en réalité il semble bien à l'heure actuelle prouvé:

- que les hormones sexuelles, même à dose physiologique, accélèrent la maturation osseuse de façon beaucoup plus importante que la croissance staturale et que leur emploi avant que le sujet ait atteint une taille normale pour la puberté est dangereux, la croissance induite par l'Hormone de Croissance Humaine pouvant être bloquée par la soudure trop rapide des cartilages de conjugaison.

- d'autre part le traitement par l'Hormone de Croissance Humaine est absolument inactif sur la maturation sexuelle constamment retrouvée chez les sujets présentant un nanisme hypophysaire. Le traitement substitutif, par les hormones sexuelles est donc indispensable pour induire un développement sexuel chez ces sujets (en attendant l'utilisation de FSH humaine).

- La conduite à tenir est donc la suivante (RABEN, 53):

Avant l'âge de la puberté: traitement par l'Hormone de Croissance Humaine et si insuffisance prouvée en TSH et ACTH: traitement associé par les hormones thyroïdiennes et cortico-surrénales, à doses physiologiques.

A l'âge de la puberté: commencer un traitement par l'Hormone de Croissance Humaine et les hormones thyroïdiennes et cortico-surrénales identiques au précédent, jusqu'à ce que le sujet ait atteint une taille compatible avec une puberté normale; puis commencer un traitement par les hormones sexuelles permettant une maturation sexuelle normale (ex. le cas n° 3 de RABEN qui avait 17 ans au début du traitement et mesurait 129,5 cm a été traité pendant 39 mois tout d'abord par Hormone de Croissance Humaine et thyroïde et cortisone et quand à l'âge de 20 ans et 8 mois il mesura 147 cm, le traitement par les hormones sexuelles fut institué).

Donc ce n'est pas l'âge chronologique qui importe pour commencer les hormones sexuelles, mais bien l'*âge statural;* et d'autre part évidemment des considérations psychologiques variables avec chaque cas traité.

E - Effets secondaires et résistance à la thérapeutique

En général cette thérapeutique est très bien supportée:

Nous avons signalé dans le chapitre sur les doses utiles d'Hormone de Croissance Hu-

maine que des doses faibles et espacées permettaient de minimiser l'effet secondaire de diminution de la tolérance au glucose. Et que d'autre part, il ne se forme pas une véritable résistance à la thérapeutique lors des traitements au long cours, puisque RABEN (53) et HENNEMAN (25 - 27), ayant traité des sujets pendant 3 et 4 ans, ont observé une diminution de l'efficacité de l'Hormone de Croissance Humaine, mais une persistance suffisante d'activité, pour qu'il soit utile de poursuivre le traitement.

Quant aux effets locaux et généraux des injections d'Hormone de Croissance Humaine, seul, HENNEMAN (25) a signalé des réactions locales douloureuses au point d'injection, réactions supprimées par addition d'un volume égal de procaïne HCH à 1 %. Par ailleurs, le même auteur signale dans son observation n° 10, concernant un enfant présentant un nanisme secondaire à un cranio-pharyngiome opéré, l'apparition au bout d'un an de traitement par l'Hormone de Croissance Humaine, de nausées, vomissements, céphalées, hemianopsie bitemporale et élargissement de la selle turcique, ayant obligé à interrompre brutalement le traitement, ce qui permit la régression des troubles. Dans ce dernier cas il s'agit sans doute de l'action déjà signalée de l'Hormone de Croissance Humaine sur les cellules tumorales.

Par ailleurs il n'a été signalé aucune réaction allergique, pas de modification du taux des éosinophiles.

Cependant, plusieurs cas de *résistance* à la thérapeutique ont été signalés: LIPSETTE et BERGENSTAL (43) ne retrouvent pas de rétention azotée chez 4 nanismes hypophysaires traités par 5 mg d'Hormone de Croissance Humaine par jour pendant 6 jours... et d'autre part, l'un des nanismes ayant été traité pendant 6 mois par 5 mg d'Hormone de Croissance Humaine 3 fois par semaine, n'a présenté aucune croissance staturale. On peut se demander d'ailleurs si, dans ce dernier cas, il ne s'agit pas tout simplement d'une mauvaise variété d'hormone de croissance, les lots obtenus ne présentant pas tous la même efficacité suivant le mode de préparation.

BLIZZARD (7), de même, signale le cas d'un garçon de 14 ans, traité par l'Hormone de Croissance Humaine pour un nanisme dont l'origine hypophysaire avait été prouvée et qui n'a présenté aucune croissance sous l'influence de ce traitement.

Mais ces cas restent rares et il n'a pas été démontré de mécanisme expliquant de telles variations individuelles à l'efficacité du traitement hormonal.

F - Action du traitement par l'hormone somatotrope humaine sur la sécrétion cortico-surrénale

Cette action a été tout particulièrement bien étudiée dans le service, nos résultats portant sur l'étude de l'excrétion des 17 OHCS avant et après traitement, et portant d'autre part, sur l'étude de la sécrétion surrénale en hydrocortisone par la méthode de dilution isotopique.

Nous apportons donc nos résultats et leur interprétation, après avoir rappelé les notions classiques que nous possédions jusqu'alors sur les modifications de la sécrétion cortico-surrénale dans l'acromégalie et au cours des traitements par l'hormone somatotrope.

I - *Classiquement* les modifications de la sécrétion de la cortico-surrénale ont été établies:

— *Dans l'acromégalie:* une étude faite par DECOURT et JAYLE (14) et portant sur 7 cas (2 hommes et 5 femmes présentant hypertrichose sans vergetures) a révélé:

- dans la majorité des cas une augmentation des 17 cetos et des phenol-stéroïdes;

- mais les corticoïdes réducteurs sont trouvés normaux à tous les dosages pratiqués.

Les auteurs en concluent que l'acromégalie s'accompagne d'un hypercorticisme qu'il semble légitime d'imputer à un excès d'ACTH sécrété par les cellules éosinophiles, pourtant l'hypercorticisme est dissocié, le problème reste donc posé.

— *Au cours des traitements par l'hormone somatotrope* deux notions différentes:

a) L'action sur l'excrétion des 17 cetos et des 17 OHCS a été étudiée dans de nombreuses observations publiées, déjà citées au cours de cet article. Dans aucune de ces observations *il n'a été trouvé de modifications de l'excrétion* de ces 17 *cetos* et 17 *OHCS* sous l'influence d'un traitement par l'hormone somatotrope humaine, à doses normales. Des études précises publiées dans « Ciba Foundation » par Ikkos (32) et Luft, Beck (6) et coll., les études de Hogdmann (29), celles de Guillemin (24) et Di Raimondon, confirment ces résultats. Ces auteurs en concluent donc que la rétention de Cl et de Na constamment retrouvée sous l'influence du traitement est largement indépendante de la fonction cortico-surrénale; et d'autre part que la préparation d'hormone somatotrope humaine ne contient pas d'ACTH.

Seuls Ikkos (32) et Luft constatent une augmentation de l'excrétion des 17 cetos et des 17 OHCS sous l'influence de grosses doses d'Hormone de Croissance Humaine, ce qui nous amène à envisager:

b) L'action sur la sécrétion d'aldostérone, qui, si elle n'est pas non plus modifiée avec des doses faibles, est considérablement augmentée sous l'influence de doses élevées d'Hormone de Croissance Humaine, cette augmentation coïncidant chez les différents auteurs avec une balance du Na positive. Ces résultats, publiés par divers auteurs, sont confirmés par une étude précise de Ikkos (32), Beck (6), et surtout une mise au point de Venning (67) dans « Ciba Foundation ». Cet auteur démontre par expérimentation sur des rats normaux et hypophysectomisés, dont on a prélevé les surrénales que:

- l'aldostérone n'est pas stimulée *in vitro* (surrénales immergées dans du Ringer contenant des quantités croissantes d'Hormone de Croissance Humaine);

- *in vivo,* par contre, augmentation de la sécrétion d'aldostérone et de la sécrétion cortico-surrénale après Hormone de Croissance Humaine, chez les rats intacts et chez les rats hypophysectomisés;

- enfin le plasma de rats hypophysectomisés et traités par GH, contient une substance qui stimule la sécrétion d'aldostérone *in vitro.*

A partir de ces intéressantes expériences, Fraser (67) suggère l'hypothèse déjà envisagée pour expliquer l'hypercalciurie secondaire à l'Hormone de Croissance Humaine, que l'action de l'hormone somatotrope sur l'aldosterone et les autres stéroïdes à hautes doses, amène à envisager, plutôt qu'une contamination par l'ACTH, un effet de stimulation polyglandulaire de GH qui à hautes doses agit sur de nombreuses glandes, et en particulier les parathyroïdes. Nous avons déjà envisagé cette hypothèse dans le chapitre sur le métabolisme du Ca.

c) Enfin, une étude anatomo-pathologique présentée dans « Diabet » en 1960 par Robertson (56), semble confirmer l'hypothèse précédente. En effet l'auteur démontre que l'administration de GH chez des rats hypophysectomisés entraîne une augmentation du poids et de l'activité mitotique des surrénales et induit chez les rats normaux des changements hyperplasiques dans les cellules de la medulla et du cortex. Ces effets impliqueraient, à son avis, une action adrenotrophique de l'hormone somatotrope.

Nous avions donc classiquement la notion d'une inefficacité de l'hormone somatotrope sur la sécrétion cortico-surrénale, à doses normales, hormone qui, cependant, à hautes doses, entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldosterone et même pour certains auteurs de la sécrétion d'hydrocortisone. Mais ce sujet reste encore très débattu et controversé actuellement et dans cette discussion nos résultats qui diffèrent un peu des précédents apportent un élément supplémentaire qui permettra avec d'autres d'aboutir rapidement, nous l'espérons, à la compréhension du mécanisme d'action de l'hormone somatotrope sur la sécrétion cortico-surrénale.

II - *Résultats personnels* portant sur l'étude

a) *du dosage des* 17 *OHCS*, dans deux cas de nanisme hypophysaire traités par l'hormone somatotrope humaine (J.P.L.; G.S.) ces dosages ont été effectués avant, pendant et après l'administration d'hormone, permettant ainsi une comparaison.

La technique utilisée fut celle de Gleen et Nelson, sur des périodes d'étude de 18 jours comme dans les bilans précédemment décrits.

b) *la mesure de la sécrétion surrénale en hydrocortisone, par la méthode de dilution isotopique.*

Principe (10) (11) (47) de la méthode: c'est celui de la dilution isotopique: à savoir qu'une quantité de stéroïde marqué, introduit dans le corps, doit être métabolisée de la même manière que le stéroïde endogène et permet ainsi de calculer le taux de sécrétion d'un stéroïde défini dans un temps donné.

Sachant que:

- Le pool d'hydrocortisone représente la quantité de stéroïde endogène du corps capable de se mélanger rapidement et totalement avec le stéroïde marqué introduit par voie I.V.

- Le turnover rate représente la quantité de stéroïde franchement sécrété par unité de temps (H).

- Le turnover time représente le cadre de temps nécessaire pour le remplacement complet de l'hormone circulante par la sécrétion de la glande endocrine.

Et tenant compte des conditions suivantes:

- Le stéroïde injecté doit être pur.

- Le stéroïde injecté ne doit pas altérer le volume du pool ni le métabolisme du stéroïde endogène.

- Le pool doit rester constant pendant toute la période d'étude.

- Le taux de synthèse du stéroïde doit égaler le taux de dégradation.

- Le stéroïde injecté doit être dégradé comme le stéroïde endogène et la dégradation doit porter au hasard sur les différents métabolites.

On peut appliquer la méthode comme suit:

Le pool restant constant, toute quantité d'hydrocortisone qui le quitte est immédiatement remplacée par la même quantité d'hydrocortisone sécrétée par la cortico-surrénale; si bien que la quantité d'hydrocortisone éliminée par 24 h correspond toujours à la quantité d'hydrocortisone sécrétée dans le même temps.

Or, l'injection d'une certaine quantité d'hydrocortisone marquée 4C14 F, d'activité spécifique connue permet la diffusion immédiate de ce 4C14 F dans tout le pool. Ce 4C14 F est intimement mélangé à l'hydrocortisone endogène; il existe donc au début de l'épreuve un certain rapport entre l'hydrocortisone du pool et le 4C14 F dilué dans le pool.

D'autre part le 4 C14 F subit exactement le même métabolisme que le « F » endogène; lorsqu'il sera totalement éliminé on retrouvera le même rapport avec la quantité de « F » éliminée durant la même période, que le rapport existant dans le pool au début de l'épreuve. Ce rapport ne pouvant être déterminé que sur un steroïde pur, il est nécessaire d'extraire puis d'isoler un ou plusieurs métabolites principaux de l'hydrocortisone dont on déterminera l'action spécifique.

Deux métabolites majeurs: le tetrahydrocortisol et le tetrahydrocortisone sont présents dans l'urine en grande quantité sous forme conjuguée à l'acide glycuronique, il suffira donc de les extraire par le chloroforme après les avoir hydrolysés par l'enzyme β glycuronidase. Séparés et purifiés par chromatographie sur papier ces métabolites de l'hydrocortisone voient leur activité spécifique déterminée en établissant le rapport C par minute/unité de poids.

Donc: connaissant la quantité de stéroïde marqué injectée et la quantité de stéroïde éliminée durant l'épreuve (ces 2 chiffres devant être très voisins l'un de l'autre), et connaissant leur activité spécifique respective, on peut calculer le taux de sécrétion en fonction du temps de recueil des urines après stéroïde marqué

$$\frac{\left[\frac{Ii\ (F)}{Io} - 1\right] a \times 24}{H} = \mu g \text{ stéroïde sécrété par 24 h}$$

Ii = Activité spécifique du stéroïde injecté.
F = Poids moléculaire du stéroïde injecté.
Io = Activité spécifique du métabolite isolé.
a = Nombre de µg du stéroïde injecté.
H = Nombre d'heures pendant lesquelles les urines ont été recueillies.

La quantité éliminée est par définition la même que la quantité sécrétée.

— Résultats obtenus dans le dosage des 17 OHCS et du 4 C14 F (cf. tableau n° 24).

Observation J.P.L.

	Avant Hormone de Croissance Humaine	**Pendant** Hormone de Croissance Humaine (4 mg/24 h. pendant 18 jours)	**Après** Hormone de Croissance Humaine
17 OHCS urinaires	0,65 mg/24 h (moyenne de 18 jours)	0,38 mg/24 h (moyenne de 18 jours)	0,50 mg/24 h (moyenne de 18 jours)
Sécrétion 4 C 14 F		0,58 mg/24 h (18me jour Hormone Croissance Humaine)	0,99 mg/24 h (12me jour après Hormone Croissance Humaine)

Observation G.S.

	Avant Hormone de Croissance Humaine	**Pendant** Hormone de Croissance Humaine (4 mg/24 h. pendant 18 jours)	**Après** Hormone de Croissance Humaine
17 OHCS urinaires	0,65 mg/24 h (moyenne de 12 jours)	0,42 mg/24 h (moyenne de 18 jours)	0,55 mg/24 h (moyenne de 12 jours)
Sécrétion 4 C 14 F	2,20 mg/24 h	1,28 mg/24 h (16me jour Hormone Croissance Humaine)	

Il est difficile de tirer de conclusion formelle de ces résultats; on peut affirmer qu'il n'a pas été constaté d'augmentation de la sécrétion cortico-surrénale sous l'influence de doses normales d'Hormone de Croissance Humaine.

La légère diminution constatée ne permet absolument pas d'envisager dans le cadre actuel des connaissances une action freinatrice éventuelle de l'hormone somatotrope sur la cortico-surrénale.

Tout au plus peut-on affirmer que la cortico-surrénale n'intervient pas dans l'action de l'hormone somatotrope sur les métabolismes, en particulier le métabolisme calcique.

Avant de tirer les conclusions de cette étude nous devons signaler que les 3 enfants traités dans le service pour *nanisme hypophysaire* ont été vus à la consultation en ce mois de mars 1963:

— Si W. V. (observation n° 1), continue à grandir de façon satisfaisante sous l'influence du traitement par l'H.G.H.,

— J.C. L (observation n° 2) a pris seulement 4 cm en un an, sous l'influence du traitement, de même que G. S. (observation n° 3).

Ils vont être hospitalisés à nouveau pour refaire un bilan sous traitement.

En conclusion

L'étude des 19 observations publiées dans la littérature et de nos 3 observations personnelles, nous a prouvé l'efficacité quasi-constante de l'hormone de croissance humaine dans le traitement du nanisme hypophysaire.

Cette action heureuse sur la croissance est parallèle à la rétention azotée et phosphatée. Elle semble s'exercer même s'il existe une insuffisance en hormone thyroïdienne non compensée.

Cette action se poursuit pendant plusieurs années mais de façon moins efficace que dans les premiers mois du traitement.

Les résultats de son action sur les autres métabolismes et sur la sécrétion cortico-surrénale sont plus contradictoires. Les discordances dans les résultats obtenus peuvent tenir à la variété des préparations et à leur contamination par d'autres stimulines hypophysaires.

On doit cependant émettre quelques réserves quant à l'efficacité systématique de l'*Hormone de Croissance Humaine*. Il existe des variations importantes d'efficacité de l'hormone, selon la nature du sujet, et surtout selon l'état de son insuffisance hypophysaire, dont nous connaissons encore mal les composantes exactes, ce qui explique sans doute ces variations d'efficacité.

De longues études sont encore nécessaires avant la mise au point et l'efficacité parfaite de ce traitement

Avant de conclure cette étude, il nous faut signaler un rapport extrêmement intéressant qui vient d'être publié, par le Pr Royer et les laboratoires Choay, sur l'action d'une *Hormone de Croissance* récemment mise au point par ces laboratoires:

L'HORMONE SOMATOTROPE DESPÉCIFIÉE CHOAY

Nous avions en effet signalé, au début de cette étude, la grande difficulté que rencontrait le traitement par l'HGH, du fait de l'impossibilité d'une préparation industrielle de l'Hormone de Croissance Humaine, et nous avions admis que seule l'hormone de croissance d'origine *humaine* pouvait être utilisable chez l'homme du fait de la notion de *spécificité d'espèce.*

Or, les laboratoires CHOAY ont mis au point un produit dénommé CY-75 obtenu par scission enzymatique et blocage secondaire de l'hydrolyse enzymatique de l'hormone somatotrope bovine; l'activité de ce produit s'est révélée très proche de celle de l'hormone somatotrope hypophysaire Humaine: c'est l'hormone somatotrope despécifiée Choay ou CY-75.

En raison même de son origine, les propriétés de ce produit ne pouvaient être étudiées chez l'homme; le Pr ROYER en a pratiqué l'étude métabolique et thérapeutique sur des nains hypophysaires; nous en rapportons ici l'essentiel qu'il a bien voulu nous communiquer.

L'étude clinique a été menée chez 6 nains hypophysaires dont 4 avaient déjà été traités par les Extraits Thyroïdiens, et comparée à celle menée chez 3 autres nains hypophysaires traités par la S.T.H. Humaine.

— Action du CY-75 sur les différents métabolismes:

- Augmentation importante de la mobilisation des acides gras non estérifiés à partir des graisses de réserve, dans les mêmes taux que la S.T.H. Humaine.
- Rétention de l'azote, du phosphore et du calcium.

— Action du CY-75 sur la *croissance* chez les nains hypophysaires; comparaison avec l'action de l'HGH:

- 6 malades ont été traités par 10 u.i. de CY-75 trois fois par semaine pendant des périodes allant de 4 à 8 mois.
- 3 malades ont été traités par de la S.T.H. Humaine pendant 10 mois environ, avec des doses de 25 u.i. trois fois par semaine.

La *similitude* d'action sur l'accroissement de la taille des nains hypophysaires du CY-75 et de l'HGH est frappante:

— l'un comme l'autre donnent un accroissement mensuel moyen de la taille sensiblement identique (0,5 cm environ);

— l'un comme l'autre surtout ont une action beaucoup plus efficace dans les premiers mois du traitement, *une nette diminution de l'action* se retrouvant dans les deux cas dans les *traitements prolongés.* Il semblerait même que l'action du CY-75 soit plus rapidement réduite que celle de la S.T.H. Humaine; mais l'étude, en fait, n'est pas réalisée sur une période suffisamment longue pour conclure à ce sujet; on sait que la S.T.H. Humaine est active encore après 4 années de traitement.

Il semble donc bien que ce produit peut être utilisé aux lieu et place de l'Hormone Somatotrope Hypophysaire Humaine dans le traitement des nanismes hypophysaires, dans la mesure où sa tolérance est bonne.

En effet des incidents rapides ou retardés de type allergique ont été observés une fois dans les 6 cas de nanisme hypophysaire traités. L'utilisation chez les sujets allergiques doit donc être réservée.

CONCLUSIONS

1. — Le *nanisme hypophysaire* dont le diagnostic repose actuellement, outre son aspect évocateur, sur la mise en évidence d'une déficience des autres stimulines hypophysaires, insuffisance presque toujours associée à la déficience de la STH, d'appréciation encore difficile en pratique courante malgré les efficaces mises au point actuelles de dosage, avait jusqu'alors un traitement essentiellement symptomatique à base d'extraits thyroïdiens, d'hormones surrénales et d'hormones sexuelles.

2. — La mise au point de l'*Hormone de Croissance Humaine* (HGH) et son utilisation en clinique en ont transformé le pronostic et le traitement. En effet, depuis l'isolement par Li, Evans et Simpson, en 1945, d'une hormone de croissance à partir de l'hypophyse de bœuf, une large expérimentation animale et clinique a permis de mettre au point une hormone de croissance *humaine,* seule active chez l'homme en vertu de la notion de *spécificité d'espèce,* spécificité à la fois physiologique, immunologique et chimique.

La préparation de cette hormone à partir d'hypophyses humaines se fait généralement par la méthode de Raben: extraction par l'acide acétique à froid.

De nombreux travaux sont en cours pour permettre le dosage de l'hormone somatotrope dans le sang, ce qui permettrait un diagnostic précis de l'insuffisance en hormone: Trois méthodes nous ont semblé intéressantes:

— Etude du pouvoir de sulfatation;

— Dosage immunochimique de Read-Stone;

— Méthode de Parker à partir d'HGH marquée.

Mais ces méthodes ne sont pas encore couramment utilisées en clinique.

3. — L'Hormone de Croissance Humaine a essentiellement dans le nanisme hyophysaire une action sur la croissance, mais elle agit aussi sur différents métabolismes:

— Action sur la *croissance:* action importante: en moyenne de *1 cm par mois* pendant les 6 premiers mois du traitement, persistance pendant les mois suivants d'une croissance diminuée mais cependant appréciable. La dose utile expérimentée dans le service semble être de 4 mg deux à trois fois par semaine, en injections intra-musculaires.

— Action sur le *métabolisme protidique:* rétention azotée importante (triplée dans 2 de nos observations). Il n'a pas été observé de rapport précis entre la rétention azotée et la croissance pondérale.

— Action sur la diurèse: diminuée de 25 % en moyenne, mais sans rétention accrue du ClNa.

Action sur le *métabolisme phospho-calcique:* rétention phosphatée parallèle à la rétention azotée, le bilan positif est dû, dans les deux cas, à une diminution de l'élimination urinaire du phosphore et de l'azote; d'autre part *hypercalciurie,* sans modifications de l'excrétion fécale du calcium.

— Enfin, action de l'Hormone de Croissance Humaine sur la sécrétion cortico-surrénale: l'étude a été faite dans le service par la méthode de dilution isotopique, elle montra une diminution apparente de la sécrétion surrénale sous traitement mais sans qu'une conclusion certaine puisse être tirée, ce résultat étant d'ailleurs discordant avec ceux de la plupart des auteurs ayant étudié cette action.

4. — Nécessité de traitements associés à l'hormone de croissance dans le traitement du nanisme hypophysaire:

L'hormone de croissance employée isolément est efficace sur la croissance même dans le cas d'une insuffisance en TSH. Cependant s'il existe une insuffisance importante en TSH, la plupart des auteurs préconisent l'association d'extraits thyroïdiens et de cortisone dans le cas d'insuffisance en ACTH.

Par contre les hormones sexuelles ne doivent être utilisées que lorsque les enfants ont atteint une taille compatible avec la puberté.

On peut donc parler d'une efficacité importante de ce traitement, mais de longues études sont encore nécessaires pour établir le diagnostic exact du nanisme hypophysaire et ses différentes composantes métaboliques, et pour mettre au point une hormone de croissance véritablement active dans tous les cas de nanismes hypophysaires.

... Nous remercions vivement les Laboratoires Choay qui ont bien voulu prendre ce travail en charge, nous avons présenté brièvement en fin de thèse les intéressants travaux et l'expérimentation en cours de leur « *Hormone de croissance despécifiée* », qui permettra des traitements plus fréquents, moins coûteux et sans doute plus efficaces.

Vu: Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
M. BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer:

Lyon, le 15 mars 1963.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. Albright F. — The effect of hormones on osteogenesis in man. *Recent progress in hormon research*, vol. 1, 1947, 293.
2. Atkinson F.R.B. — Modifications du squelette dans l'acromégalie. *Endocrinologie*, 17, 308, 1936 et 20, 245, 1938.
3. Bauer W. et Aub J.C. — Studies on calcium and phosphore metabolism influence of the pituitary gland. *J. Clin. Invest.*, 1941, 20, 295.
4. Beck J.C. — The metabolic effects of human and monkey hormone in man. *Annals of Internal Medicine*, 1958, 49, n° 5, nov., p. 1090.
5. Beck J.C., Mc Garry E.E., Dyrenfurth I. et Venning E.H. : Morgen R.O. et Bird E.D. — Primate growth hormone : studies in man : *Metabolism*, 1960, 9, 699.
6. Beck J.C., Mc Garry E.E., Dyrenfurth I. et Venning E.H. : Morgen R.O. et Bird E.D. — The variebility in physiological response to growth hormone : Ciba Foundation. Colloquia on endocrinology, vol. 13. Human pituitary hormones, 1960.
7. Blizzard R.M. — Communication personnelle.
8. Brownie A.C., Sprunt J.G. — Metopirone in the assessment of pituitary adrenal function : *The Lancet*, 14 april 1962, n° 7233, pp. 773-778.
9. Collins E.J., Lysten S.C. et Carpenter O.S. — Growth hormone and radio-sulfate incorporation in costal cartilage - 2 - comparaison with the tibia test. *Acta Endocrinologica.*, 1961, 36, n° 1.
10. Cope C.L., Black F.O. — The behaviour of 14C cortisol and estimation of cortisol production rate in man : *Clin. Sc.*, 1, 1958, 17, 147.
11. Cope C.L., Black E. — The production rate of cortisol in man : *British Medical Journ.*, may 3, 1958.
12. Corvilain J., Abramow M., Wolter R. — Hormone de croissance humaine et métabolisme: Colloque d'endocrinologie, 1961, Bruxelles, Annales d'endocrinologie.
13. Decourt J., Michard J.P., Longuet J. — Equilibre phospho-calcique et acromégalie. A propos d'un cas d'acromégalie avec hypercalcémie. *Ann. Endocrinologie*, 1949, 10, 62-66.
14. Decourt J., Jayle M.F., Michard J.P., Louchard J. — Les modifications des fonctions cortico-surrénales au cours de l'acromégalie. A propos de 7 observations. *Ann. Endocrinologie*, 1953, 14, 413-421.
15. de Gennes L., Bricaire H., Tourneur R., Moreau L., Bouteiller D. — Lithiase urinaire et acromégalie. A propos d'une observation privilégiée. *Ann. Endocrinologie*, 1960, 21, 548-555.
16. Engel H.R. et al. — Effect of human growth hormone on UFA and plasma amino-acid nitrogen in man : *Proceeding of the Society for Experimental Biology, and Medicine*, 1959, 100, n° 4.
17. Escamilla R.F., Hutchings J.J. et Deamer W.C. — Long term effects of human growth hormone in a pituitary dwarf : *Jour. of Endocrinology and Metabolism*, 1961, 21 june.
18. Fraser R. and Harrison M. — Effect of growth hormone on urinary calcium excretion. In « Ciba Foundation ». Collaquia on endocrinology, vol. 13. Human pituitary hormones, 1960.
19. François R., Bertrand J., Humbert et Mme Ruiton-Ugliengo A. — Le nanisme hypophysaire. *Ann. Péd.*, 1960, 36, 561.
20. François R., Bertrand J., Loeac Y., Perrin J.O. et Mme Ruiton-Ugliengo A. — Nanisme hypophysaire par tumeur intra-sellaire. Adenome chromophobe vraisemblable. *Pédiatrie*, 1960, 15, 143.
21. Gemzell C.A. — Demonstration of growth hormone in human plasma. *Journ. of Endocrinology and Met.*, 1959, 19, n° 9.
22. Grande-Bretagne Medical Research Council. — Clinical endocrinology committee : The effectiveness in man of human growth hormone. *Lancet*, London, 1959, n° 7062, 3 juanary.
23. Guillemin J. — Les effets chez l'homme de l'hormone de croissance d'origine humaine : *Semaine des Hôpitaux - Paris - Thérapeutique*, 1961, 37, n° 3, mars.
24. Guillemin J. — Effets de l'hormone de croissance humaine. *Sem. Hôpitaux*, 4 déc. 1960, n° 56, 3111-3116.

25. Henneman P.H., Forbes A.P., Moldawer M., Dempsey E.F. et Caroll E.L. — Effects of human growth hormone in man. *Journ. Clin. Investigation,* 39, 1960, 1223-1238.
26. Henneman D.H. and Henneman P.H. — Effects of human growth hormone on levels of blood urinary carbohydrate and fat metabolites in man. *Jour. of Clin. Invest.,* 1960, 39, 1239-1245.
27. Henneman P.H. and Henneman D.H. — HGH : A preliminary report. *Diabetes,* 6, vol. 9, n° 4. july-august 1960.
28. Henneman P.H. — Communication personnelle, mars 1962.
29. Hogdman J.E. and Petit D.W. — Effect of HGH in adrenal steroid excretion in a hypopituitary dwarf. *Amer. Journ. of Diseases of Children,* n° 4, oct. 1961, p. 569.
30. Hutchings J.J., Escamilla R.F., Deamer W.C. and Li C.H. — Metabolic changes produced by human growth hormone (li) in a pituitary dwarf. *Journ. Clin. Endocrinology,* 19, 1959.
31. Hutchings J.J. — Communication personnelle (oct. 1962) et rapport du congrès de Lisbonne 1962.
32. Ikkos D. and Luft R. — Aspects of the metabolic action of human growth hormone. « Ciba Foundation ». Colloquia on endocrinology, vol. 13. Human pituitary hormones, 1960.
33. Ikkos D., Luft R. et Gemzelle C.A. — The effect of human growth hormone in man. *Lancet,* London, 1958, 1, avril 5, n° 7023.
34. Ikkos D., Luft R. — The metabolic effects of human growth hormone. *Wiener Klinische Wochenschrift,* 1961, 73, 19 may.
35. Ikkos D., Luft R. — Studies on the metabolic action of HGH : *Act. Endoc.,* 1960, 34, suplt 50-83.
36. Karh J., Harridou M.T., Hartos M., Fraser R. — Renal citrate and urinary calcium excretion. The effects of growth hormone contrasted with those of sodium fluoro-acetate. *Clin. Sci.,* 21, déc. 61, (261-272).
37. Korner A. — Effect of hypophysectomy and growth hormone treatment of rat on incorporation of amino-acide into isolated liver ribosomes. *Biochem. Journ.,* 61, 1961.
38. Kostyo J.L. and Knobil E. — Stimulation of Leucine. 2 C14 incorporation into protein of isolated rat diaphragm by simian growth hormone added in vitro. *Endocrinology,* 65, 1959.
39. Laron Z., Assa A. (Israël). — Rapport du congrès de Lisbonne, 1962. Communication personnelle : oct. 1962.
40. Lebouy et coll. — L'épreuve à la métopyrone. *Annales de Pédiatrie,* 199, 519-37, 1962.
41. Linquette M. — Hormone de croissance humaine. *Lille Médical,* 6, 1961, nov. (868-876).
42. Lipsett M.B., Bergenstal D.M. et Dhyse F.G. — Metabolic studie with human growth hormone in dwarfism and acromegaly. *Jour. of Endocrinology and Met.,* 1961, 21, n° 2, february.
43. Lipsett M.B., Bergenstal D.M. — Metabolic effects of human growth hormone and growth hormone of other species in man. *Jour. of Clin. Endocrin. and Met.,* 1960, 20, n° 11.
44. Martin M.M., Wilkins L. — Pituitary dwarfism : diagnosis and treatment : *Jour. Clin. and Endocrinology,* 1958, 18, 679.
45. Mamou H., Cattan R., Carasso R. — Acromégalie avec lésions osseuses osteoporotiques. *Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1950, n° 3-4 (146-153).
47. Peterson R.E. — The miscable pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man: *Recent Progress in Hormone Research,* XX, 1959, p. 231.
48. Prader A. — Le traitement du nanisme hypophysaire. Coloquio Europeo de Endocrinologia. Playa de Aro (Espagne), mai 1961.
49. Raben M.S. — Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone : *Jour. Clin. Endocrinology,* 19, 1958.
50. Raben M.S. — Human growth hormone. *Recent Progress in Hormone Research,* 15, 1959.
51. Raben M.S. and Hollenberg C.H. — Growth hormone and mobilization of fatty acids. « Ciba Foundation ». Colloquia on endocrinology, vol. 13 : Human pituitary hormones, 1960.
52. Raben M.S. — Action of growth hormone in man. *Clin. Endocrinology,* 1960.
53. Raben M.S. — Growth hormone. 1. Physiological aspects. 2. Clinical use of human growth hormone. *New England Journal of Med.,* 266, january 1962.
54. Raben M.S. — Communication personnelle. Mars 1962.
55. Reifenstein. — Etudes des bilans. *Journ. Clin. Endocrinology and Metabolism,* 1945, 5, 367.
56. Roberston F., Maclean M. — Effect of GH in the pancreas and adrenals of rabbits. *Diabetes,* vol. 9, n° 1, 1960.
57. Royer et de Gennes J.L. — Retards de croissance d'origine neuro-hypophysaire. *Colloque d'Endocrinologie,* 1961, Bruxelles.
58. Royer P., de Gennes J.L. — Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas, des aspects biologiques thérapeutiques et diagnostiques du N.H.H. : *Annales Pédiatrie,* 1962, 2 avril, n° 26, et juin-juillet n° 42-43.
59. Schwartz. — Essai d'une hormone de croissance d'origine humaine : *Thérapie,* Paris, 1961, juin, n° 3.

60. Shepard T.H., Nielsen R.L., Johnson M.L. and Bernstein N. — Human growth hormone. Metabolic balance studies carried out in hipopituitary child. *Jour. dis. Child.*, 99, 1960, n° 1.
61. Shepard T.H., Mahomey C.P., Sorrell Waxman. — Linear growth response to HGH in relation to dosage and mode of administration. *American Jour. of Diseases of Children.* Vol. 102, p. 512, 1961.
62. Shepard T.H. — Communication personnelle : avril 1962.
63. Silvestrini F., Lampertico M., Minettil, Gelli D., d'Amico G., Binda G., Mandelli M. — Metabolic studies of some subjects with nanism treated with human growth hormone. *Ann. Endoc.*, 22, sept. 1961, pp. 719-725.
64. Vest M. et Girard J. — Communication personnelle : oct. 1962 - et rapport du congrès de Lisbonne.
65. Vest M. et Girard J. — *Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift*, 90, 1960, n° 51, 1469 — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 87, august 1962, n° 35, 1705-1713 — *Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift*, 92, 1962, n° 29, 901.
66. Zahnd G.R., Steinke J. et Renold A.E. — Early metabolic effects of human growth hormone : *Proceedings of the Society for Exp. Biology and Med.*, 1960, 105, n° 3, déc.
67. Venning E.H. and Lucis O.J. — GH and aldosterone secretion. « Ciba Foundation ». Vol. 13, 1960, p. 174.
68. Ziskind R. — Reponse to human pituitary GH of 20 child. with various fism of dwar. *A. Jour. of Dis. of Child.* Vol. 102, n° 4, oct. 61.

(*Travail de la Clinique Médicale Infantile* (Pr Bernheim) *et du Laboratoire de Recherches Endocrinologiques de l'I.N.H. - Hôpital Edouard-Herriot - Lyon*).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER : Rappel physiologique sur l'hormone somatotrophe.... 13

CHAPITRE II : Etude clinique du nanisme hypophysaire..... 21

CHAPITRE III : Le traitement du nanisme hypophysaire par l'Hormone de Croissance Humaine 29

Etude sur l'action du CY-75 ou Hormone Somatotrope Despécifiée CHOAY 72

CONCLUSIONS 73

BIBLIOGRAPHIE 75

IMPRIMERIE J. POLGE — LYON